FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LILLE

Année Scolaire 1928-1929

N° 18

# THÈSE

POUR

## LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 18 Mars 1929, à 17 heures

PAR

**VANDAELE Augustin-Marie-Antoine-Corneille**

*Né le 2 Avril 1904, à WARHEM (Nord)*

# CONTRIBUTION A L'ETUDE du Traitement des Anémies graves par la Méthode de Whipple

Le candidat répondra, en outre, aux questions qui lui seront adressées sur les différentes parties de l'enseignement médical.

*Président de la Thèse :* M. PIERRET.

*Suffragants :* MM. INGELRANS. BERTIN, LAVIER.

1929

IMPRIMERIE ANDRÉ SUZAINE
SEDAN

# FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen : M. Ch. Dubois (I. ✪). — Assesseur : M. Gérard E. (✱, I. ✪)

| | | |
|---|---|---|
| Clinique médicale | MM. Carrière (O. ✱, I. ✪). | professeur |
| | Combemale (O. ✱, I. ✪, M). | id. |
| Clinique chirurgicale | Gaudier (✱, ⚚, I, ✪). | id. |
| | Lambret (C. ✱, I. ✪), | id. |
| Clinique des mal. cutanées et syphilit. | Charmeil (✱, I. ✪), | id. |
| Clinique obstétricale | Bué (✱, I. ✪), | id. |
| Pathologie interne et expérimentale et clinique des maladies de l'appareil digestif | Surmont (✱ I. ✪, ✠), | id. |
| Pathologie externes et Clinique des maladies des voies urinaires | Potel (✱, ⚚, I. ✪), | id. |
| Anatomie pathol, et Pathol. générale. | Curtis (✱, I. ✪), | id. |
| Physiologie | Dubois (I. ✪), | id. |
| Anatomie | G. Gérard (I. ✪, ✠). | id. |
| Histologie | Debeyre (O. ✱, ⚚, I. ✪, ✠), | id. |
| Chimie minérale et Toxicologie | Vaillée (✱, I. ✪), | id. |
| Chimie organique | Polonowski (A. ✪. ⚚), | id, |
| Matière médicale et Botanique | Fockeu (✱, I. ✪, ⚚, ✠) | id. |
| Pharmacie et Pharmacologie | Gérard (Ernest) (✱, I. ✪), | id. |
| Zoologie médicale et pharmaceutiq. | Desoil (✱, I. ✪), | id. |
| Accouchements et Hygiène de la première enfance | Paucot (A. ✪), | id. |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie | Le Fort (C ✱, ⚚, I. ✪, O, ✠), | id. |
| Clinique psychiatrique | Raviart (✱, I. ✪), | id. |
| Clinique médicale infantile | Minet (I. ✪). | id. |
| Thérapeutique | Ingelrans (I. ✪), | id. |
| Médecine opératoire | Vanverts (✱, I. ✪). | id. |
| Hygiène et Bactériologie | Pierret (I. ✪), | id. |
| Médecine légale | Leclerq (✱, ⚚, I. ✪), | id. |

Professeurs titulaires non pourvus de chaire

MM. Bédart (O. ✱, I. ✪, ✠) ; Morvillez (A. ✪)

## COURS COMPLÉMENTAIRES

| | | |
|---|---|---|
| Clinique ophtalmologique | MM. Gérard (G) (I. ✪, ✠) | professeur. |
| Clinique des maladies du syst. nerv. | Ingelrans (I. ✪). | id. |
| Clinique oto-rino-laryngologique | Debeyre (O. ✱, ⚚, I. ✪, ✠), | id. |
| Crénothérapie et Climatothérapie | Duhot (I. ✪), | id. |
| Chimie analytique | Polonowski (⚚, A. ✪), | id. |
| Physique pharmaceutique | Sonneville (I ✪), | id. |
| Parasitologie | Lavier (⚚) | id. |
| Déontologie | Bertin (✱, I. ✪). | id. |
| Physique médicale | Fabre (✱, I. ✪), | id. |

Doyens honoraires : MM. de Lapersonne (O. ✱, I. ✪), Combemale (O. ✱, I. ✪, ff.)
Professeurs honoraires : MM. Moniez (O. ✱, I. ✪), Calmette (C. ✱), Lescœur (I. ✪), Baudry (✱, I. ✪, ✠), Dubar (O. ✱, I. ✪), Verd in ✠ ). Debierre, Doumer, Curtis, Lemoine.

Agrégés en exercice :

MM. Duhot (A. ✪), Gérard M. (⚚, ✱, A. ✪), Combemale P., E. D ) m ( ⚚) Cordier, P. Delannoy, Paquet (⚚, A. ✪), Bertin (✱), Legr ( ✱ ✠) Swyngherauw (A. ✪, ⚚), Lavier (⚚).

La Faculté a décidé que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend y attacher aucune approbation ni improbation. (Décision de la Faculté en date du 28 février 1878).

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LILLE

Année Scolaire
1928-1929

# THÈSE

N° 18

POUR

## LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 18 Mars 1929, à 17 heures

PAR

**VANDAELE Augustin-Marie-Antoine-Corneille**

*Né le 2 Avril 1904, à WARHEM (Nord)*

# CONTRIBUTION A L'ETUDE du Traitement des Anémies graves par la Méthode de Whipple

Le candidat répondra, en outre, aux questions qui lui seront adressées sur les différentes parties de l'enseignement médical.

*Président de la Thèse :* M. PIERRET.

*Suffragants :* MM. INGELRANS.
BERTIN,
LAVIER.

1929

IMPRIMERIE ANDRÉ SUZAINE
SEDAN

# FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen : M. Ch. Dubois (I. ✪). — Assesseur : M. Gérard E. (✱, I. ✪)

| | | |
|---|---|---|
| Clinique médicale | MM. Carrière (O. ✱, I. ✪). | professeur |
| | Combemale (O. ✱, I. ✪, M). | id. |
| Clinique chirurgicale | Gaudier (✱, ⚚, I, ✪). | id. |
| | Lambret (C. ✱, I. ✪), | id. |
| Clinique des mal. cutanées et syphilit. | Charmeil (✱, I. ✪), | id. |
| Clinique obstétricale | Bué (✱, I. ✪), | id. |
| Pathologie interne et expérimentale et clinique des maladies de l'appareil digestif | Surmont (✱ I. ✪, ✠), | id. |
| Pathologie externes et Clinique des maladies des voies urinaires | Potel (✱, ⚚, I. ✪), | id. |
| Anatomie pathol. et Pathol. générale. | Curtis (✱, I. ✪), | id. |
| Physiologie | Dubois (I. ✪), | id. |
| Anatomie | G. Gérard (I. ✪, ✠) | id. |
| Histologie | Debeyre (O. ✱, ⚚, I. ✪, ✠), | id. |
| Chimie minérale et Toxicologie | Vaillée (✱, I. ✪), | id. |
| Chimie organique | Polonowski (A. ✪, ⚚), | id, |
| Matière médicale et Botanique | Fockeu (✱, I. ✪, ⚚, ✠) | id. |
| Pharmacie et Pharmacologie | Gérard (Ernest) (✱, I. ✪), | id. |
| Zoologie médicale et pharmaceutiq. | Desoil (✱, I. ✪), | id. |
| Accouchements et Hygiène de la première enfance | Paucot (I. ✪), | id. |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie | Le Fort (C ✱, ⚚, I. ✪, O, ✠), | id. |
| Clinique psychiâtrique | Raviart (✱, I. ✪), | id. |
| Clinique médicale infantile | Minet (I. ✪), | id. |
| Thérapeutique | Ingelrans (I. ✪). | id. |
| Médecine opératoire | Vanverts (✱, I. ✪). | id. |
| Hygiène et Bactériologie | Pierret (I. ✪), | id. |
| Médecine légale | Leclerq (✱, ⚚, I. ✪), | id. |

Professeurs titulaires non pourvus de chaire

MM. Bédart (O. ✱, I. ✪, ✠) ; Morvillez (A. ✪)

## COURS COMPLÉMENTAIRES

| | | |
|---|---|---|
| Clinique ophtalmologique | MM. Gérard (G) (I. ✪, ✠) | professeur |
| Clinique des maladies du syst. nerv. | Ingelrans (I. ✪), | id. |
| Clinique oto-rino-laryngologique | Debeyre (O. ✱, ⚚, I. ✪, ✠), | id |
| Crénothérapie et Climatothérapie | Duhot (I. ✪), | id. |
| Chimie analytique | Polonowski (⚚, A. ✪), | id. |
| Physique pharmaceutique | Sonneville (I ✪), | id. |
| Parasitologie | Lavier (⚚) | id. |
| Déontologie | Bertin (✱, I. ✪), | id. |
| Physique médicale | Fabre (✱, I. ✪), | id. |

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Doyens honoraires : MM. de Lapersonne (O. ✱, I. ✪), Combemale (O. ✱, I. ✪, ff.)
Professeurs honoraires : MM. Moniez (O. ✱, I. ✪), Calmette (C. ✱), Lescœur (I. ✪), Baudry (✱, I. ✪, ✠), Dubar (O. ✱, I. ✪), Verd[illegible] ✠ I.), Debierre, Doumer, Curtis, Lemoine.

Agrégés en exercice :

MM. Duhot (A. ✪), Gérard M. (⚚, ✱, A. ✪), Combemale P., E. D[illegible] M[illegible] (⚚) Cordier, P. Delannoy, Paquet (⚚, A. ✪), Bertin (✱), Legr[illegible] ✱ ✠) Swyngherauw (A. ✪, ⚚), Lavier (⚚).

La Faculté a décidé que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend y attacher aucune approbation ni improbation. (Décision de la Faculté en date du 28 février 1878).

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE MON PÈRE

*Que sa vie soit pour nous un exemple et ses principes une discipline.*

---

A MA MÈRE

*En témoignage de sa grande bonté et de tant de marques d'affection qu'elle ne cessa de prodiguer au cours de mes études.*

---

A MON FRÈRE ET A MES SŒURS
A MES BEAUX-FRÈRES, A MA BELLE-SŒUR

---

A MON ONCLE LE CHANOINE VANDAELE

---

MEIS ET AMICIS

A MES MAITRES DES INSTITUTIONS SAINT WINOC
ET NOTRE DAME DES DUNES

---

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

---

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RIEUX
Professeur de Clinique Médicale à la Faculté Libre
Ancien Professeur au Val-de-Grâce
Médecin Inspecteur
Officier de la Légion d'Honneur

*Il a daigné s'intéresser à notre thèse qu'il voulut bien honorer d'une préface. Jamais nous ne pourrons lui montrer suffisamment de reconnaissance pour toutes les faveurs qu'ils nous a accordées et les exemples de dévouement qu'il nous a prodigués.*

---

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LANGERON
Médecin des Hôpitaux de Lyon
Professeur de Clinique Médicale à la Faculté Libre

*Nous garderons de ses brillantes leçons un souvenir ineffaçable.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR BERNARD

Assistant de Clinique Médicale

*Nous le remercions vivement de nous avoir permis de nous intéresser à quelques malades de sa clientèle et nous avoir rendu possible cette étude. Nous n'oublierons pas ses conseils qui étaient à la fois d'un maître et d'un ami.*

---

A MONSIEUR PROFESSEUR VOITURIEZ

Professeur de Clinique Obstétricale à la Faculté Libre

Chevalier de la Légion d'Honneur

ET AU DOCTEUR KLEIN

Assistant de Clinique Obstétricale

*Qui nous ont initié à l'art des accouchements et nous ont donné de si précieuses directives au cours de notre internat à la maternité.*

---

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMAIRE

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté de Louvain

*Son accueil bienveillant fut pour nous un encouragement inappréciable.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR LAMBIN

Chef de Travaux

à la Clinique Médicale de l'Université de Louvain

*Qui a tant contribué à faciliter la rédaction de notre thèse.*
*Qu'il veuille bien agréer l'expression de toute notre gratitude.*

---

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRET

*En témoignage de reconnaissance pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse et en nous guidant au cours de sa rédaction.*

---

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

Monsieur le Professenr INGELRANS.

Monsieur le Professeur agrégé BERTIN.

Monsieur le Professeur agrégé LAVIER.

---

# PREFACE

M A. Vandaele a pris pour sujet de thèse inaugurale l'*Etude du Traitement des Anémies graves par la Méthode de Whipple*.

C'est un sujet récent et c'est cependant un sujet considérable, en raison de la somme des travaux qui lui ont été consacrés pendant ces dernières années. Tant il est vrai qu'aujourd'hui la diffusion scientifique, surtout médicale et plus encore thérapeutique a vite fait de franchir les frontières d'un pays et de devenir véritablement mondiale.

La Méthode de Whipple est l'une des applications thérapeutiques les plus heureuses des temps actuels.

On l'a comparée avec assez de raison à la découverte de l'insuline. La cure de Whipple permet de remédier facilement aux états anémiques pernicieux et progressifs, sur lesquels on était jusqu'ici presque désarmé. Chaque jour enregistre des succès nouveaux. Est-ce à dire qu'elle guérit toutes les anémies et qu'on doit fonder sur elle une confiance absolue ? L'un des mérites du travail de M. A. Vandaele est de faire ressortir que la Méthode de Whipple ne compte pas que des succès, que la recupération des globules rouges est conditionnée, nécessairement, par l'aptitude érythropoïétique de la moelle osseuse et que la déficience de celle-ci ne peut qu'entraîner la faillite de la Méthode. De cela, comme de tout le labeur que représente sa thèse, je suis heureux de louer l'auteur.

PROFESSEUR RIEUX.

# INTRODUCTION

Au cours de notre dernière année d'études le Docteur Bernard a bien voulu nous laisser suivre un malade de sa clientèle atteint d'anémie pernicieuse et traité par la méthode de Whipple. Les résultats obtenus — résultats que le Docteur Bernard a fait connaitre dans sa conférence de Juillet 1928 — nous encouragèrent à approfondir cette question. Nous nous sommes rendu à Louvain où le professeur Lemaire nous fit l'honneur de nous recevoir fort aimablement dans son service de l'hôpital Saint-Joseph et daigna nous faire connaitre l'opinion qu'il avait acquise sur l'opothérapie hapétique dans le traîtement des anémies pernitieuses par l'étude de plus de cinquante cas. Ce maître éminent nous présenta au Docteur Lambin, son brillant autant que modeste chef de travaux, spécialisé depuis plus de deux ans dans l'étude de la question qui nous intéressait.

Le Docteur Lambin nous communiqua les revues que nous n'avions pas trouvées en France, nous exposa ses idées sur la pathogénie de l'anémie pernicieuse et le mode d'action du foie dans le traitement des anémies en général — enfin tout récemment il nous adressa une observation d'un haut intérêt.

Monsieur le Professeur Pierret nous donna des indicadions générales pour notre thèse et en accepta la présidence.

Monsieur le professeur Rieux dont nons connaissions depuis lontemps l'inaltérable dévouement pour ses étudiants

voulut bien corriger notre thèse, il précisa les indications de la méthode de Whipple en nous apportant une observation de « leucanémie » que nous publions, et nous honora d'une préface.

Nous ne saurions trop témoigner de reconnaissance envers ces maîtres dévoués qui se sont intéressés à nous.

Nous tenons encore à assurer de notre gratitude tous nos professeurs de la Faculté libre de Médecine auxquels nous devons notre formation médicale.

Que tous nos camarades d'études dont plusieurs furent d'excellents amis reçoivent l'assurance d'une camaraderie et d'une amitié qui se prolongeront dans toute notre carrière.

## CHAPITRE PREMIER

---

### Historique

Depuis longtemps déjà on s'était efforcé de trouver aux anémies graves et spécialement aux anémies pernicieuses du type Biermer une thérapeutique efficace. Dans les anémies graves symptomatiques, on s'est naturellement attaqué à la cause reconnue. C'est ainsi qu'on a traité les anémies parasitaires (botriocéphale, ankylostome) par des anthihelmintiques, les anémies syphilitiques par des traitements spécifiques et l'on a enregistré des succès. Mais pour l'anémie pernicieuse vraie, dont on ne précise aucune étiologie, la thérapeutique a longtemps erré et les résultats ne furent généralement que médiocres et momentanés. Comme toujours en pareil cas, les procédés de traitement furent aussi nombreux que variés, chacun choisissait le sien suivant ses conceptions étio-pathogéniques particulières. On peut avec MM. Roch et Bickel les classer en trois catégories:

*a*) Ceux qui ont pour effet, probable, ou certain, d'exciter la moelle osseuse dans son travail hémopoiétique;

*b*) Ceux qui se proposent d'agir sur les fonctions digestives;

*c*) Ceux qui font appel à des aliments particuliers, à l'opothérapie et aux vitamines ; ceux-ci doivent nous intéresser spécialement.

Cette classification n'a du reste rien d'absolu, plusieurs médications rentrant dans l'une ou l'autre catégorie suivant la façon dont on envisage leur mode d'action.

L'*arsenic* est probablement le plus ancien des médicaments du premier groupe; il était employé dès 1877 par Bromwel et depuis cette date, une quantité innombrable de thérapeutes l'ont expérimenté sous les formes les plus variées, avec des succès assez rares, mais dont quelques-uns sont cependant indiscutables. Les procédés d'administration les plus en vogue actuellement, sont les gouttes de Fowler, l'arsacétine (Naegeli), l'arrhénal, les injections de cacodylate de soude et d'arsylène (M. Roch et S. Katzenelbogen), les granules de Dioscoride (H. Dufour et H. Baruch), les arsénobenzols à titre de médicaments arsenicaux en dehors de toute spécificité (Roch et M^lle^ Berner). L'action des arsènobenzols avait tellement frappé certains auteurs, qu'ils avaient cru y voir la confirmation de la découverte d'un spirochète de l'anémie pernicieuse, faite par Meesen en 1925.

Comme excitants de la moelle osseuse, on a encore utilisé les *rayons X* (Rénon et Tixier), le *radium* (Tomanek), les injections de *thorium X* (Le Carbout, E. Kulcke, Lämpe), les injections d'émanation (Radou). Récemment on s'est servi d'injections de dioxyde de germanium (Garvin, Stengel, Schmitz). Les *rayons ultra-violets* ont été employés également; on cherche parfois à

augmenter leur action en sensibilisant l'organisme par l'éosine ou la tétrabrome fluorescine (Baumgartner).

L'excitation de la moelle osseuse a encore été produite par des injections d'albumines hétérogènes: lait, albumine, caséine, caséosan (Hecht, Rausch), par des métaux colloïdaux, par des venins. On peut s'expliquer l'effet de certains autovaccins de provenance intestinale par une action protéino-thérapique non spécifique.

Les injections intramusculaires fréquemment répétées de petites quantités de sang (15 à 30 $cm^3$) (K. Walter, C. Gottschalk, O. Huber), agissent sans doute d'une manière analogue, les grandes transfusions elles-mêmes ne doivent peut-être leur effet qu'à une stimulation de la moelle.

Dans ce même but, on peut utiliser tous les sérums, mais parmi ceux-ci l'hémostyl est à juste titre le plus employé.

Cette stimulation des réactions médullaires a enfin été obtenue par la saignée et par des procédés chirurgicaux; curage d'un os long (Walterhöfer et Schramm et tout dernièrement par Neuburger), splénectomie (von Decastels, J. Tapie), ligature de la splénique (J. Volkmann), ces deux dernières opérations ayant pour objectif de stimuler la moelle par suppression de la rate, ce dernier organe étant accusé de causer l'anémie pernicieuse dans certains cas.

Le rôle supposé de quelques infections dans l'étiologie de l'anémie pernicieuse, a conduit à toute une série d'interventions portant sur l'appareil digestif: amygdalectomie, avulsion dentaire (W. Hunter, Hurst), administration de ferments lactiques et de Képhir (Knud Faber), de violet de gentiane, d'acriviolet (Milton Conner),

de salol (Roch et Bickel), création d'un anus iliaque (Seyderhelm, C. M. Seeland, Giffin et Diton), absorption d'acide chlorhydrique, de pepsine, de suc gastrique de porc .. Il ne nous est pas possible ici de porter une appréciation sur chacun des traitements énumérés; cependant, nous pouvons dire, que tous ont probablement enregistré de réels succès, mais que les indications de chacun d'entre eux sont trop précises et trop particulières; par suite, on s'expose à de nombreux échecs en voulant en utiliser un systématiquement. Ce n'est pas le cas pour les traitements opothérapiques et diététiques les derniers arrivés dont il nous reste à parler et qui doivent nous retenir davantage.

Au début, on administra des extraits de glandes endocrines seuls sans régime associé, surtout les préparations de surrénales et de thyroïde (Wallenberg), ainsi que l'iode afin de stimuler le fonctionnement thyroïdien (G. Holler). La moelle osseuse (moelle de veau), les extraits de rate furent longtemps très employés, la première surtout connut une grande vogue et de beaux succès lui furent attribués par P. Ménetrier, C. Aubertin et L. Bloch. Le sang sous diverses formes fut utilisé pour exciter l'hématopoïèse et tout récemment Walinski proposa d'associer les transfusions à l'insuline. P. E. Weill qui a essayé la méthode de Walinski en France décrit la technique employée: Transfusion d'intensité moyenne (200 à 300 cc.) tous les quinze à vingt jours selon les cas, injections quotidiennes d'insuline à raison de deux par jour avant les repas, les doses d'insuline variant entre 5 à 20 unités. L'insulinothérapie aurait pour résultat d'élever la réserve alcaline du sang abaissée dans l'anémie pernicieuse et de diminuer la glycémie augmen-

tée dans les mêmes cas. P. E. Weill rapporte plusieurs cas traités par cette méthode; il semble bien s'agir de guérisons et non simplement de rémissions spontanées. Il insiste sur *l'absence de réactions* après les transfusions accompagnées d'injections d'insuline, alors qu'elles sont si fréquentes après les transfusions isolées ; l'hémolyse semble donc bien être enrayée dans la *méthode de Walinski*. Cependant, cette méthode se montre moins régulièrement et moins fortement efficace que celle de Whipple, elle est surtoutt très utile dans les cas d'anémie post-hémorragique, et les résultats obtenus ne se sont guère maintenus.

La *Méthode de Whipple* est diététique et opothérapique à la fois. L'idée d'utiliser un traitement diététique pour combattre l'anémie pernicieuse est née de trois sortes de constatations:

1° La fréquence de troubles digestifs, leur précocité, leur rôle possible dans la pathogénie des anémies pernicieuses. Nous avons vu plus haut quels moyens on avait essayés pour les combattre. Un des plus sûrs adjuvants de la lutte contre l'infection digestive est certainement l'abstention de graisses. Nous avons déjà dit les moyens essayés pour combattre cette infection.

2° L'existence d'anémie ou de syndromes anémiques dans le rachitisme, le scorbut, la pellagre, le beriberi et surtout dans la sprue, si voisine de l'anémie pernicieuse aux points de vue clinique et thérapeutique. La connaissance du rôle de l'avitaminose dans l'étiologie de ces diverses affections et les heureux effets des régimes riches en vitamines (Elders) dans leur traitement. Ces constatations se trouvaient rendues encore plus intéressantes par les observations d'Aestreich sur l'anémie

pernicieuse et d'Aron sur l'anémie splénique infantile; ces auteurs furent frappés de l'augmentation du nombre de cas de ces deux affections dans les Empires centraux pendant la guerre, c'est-à-dire pendant une période de sous-alimentation marquée. Kœssler, Maurer et Laughlin de leur côté, relevèrent presque toujours des fautes de régime graves et anciennes dans les anamnestiques de leurs « Biermeriens ». Ce qui étonne, c'est que dans les régimes recommandés pour combattre ces diverses affections on trouve des quantités de graisses et de substances putrescibles, contraires aux indications diététiques que suggère l'hypothèse de l'insuffisance et de l'infection digestives. On trouve cependant du foie parmi les aliments préconisés et de nombreux auteurs (Steenbock, Coward, Goldblatt, Simmonds, Becker, Mac Collum, Kœssler et Maurer) ont démontré la richesse de ce viscère en vitamine A et E.

3° Les résultats des expériences méthodiques de Whipple et de Robscheit-Robbins qui recherchèrent l'influence des différents aliments et médicaments sur la régénération globulaire chez les chiens rendus anémiques par saignée; ils faisaient tomber l'hémoglobine au taux de 40 à 50 % au lieu de 120 à 150 % taux normaux chez ce mammifère; ils donnaient aux animaux ainsi saignés un régime de base plus l'élément dont ils voulaient étudier l'action; pour apprécier les résultats, ils tenaient compte de la proportion d'hémoglobine et de la masse totale du sang, ils arrivaient ainsi à connaître le nombre « de grammes d'hémoglobine régénérés par semaine ». Leurs conclusions furent les suivantes :

L'arsenic est d'une inefficacité absolue;

Le fer a une action modérée;

*Le foie de bœuf et de veau a une action hematopoiétique des plus nettes;*

Les rognons, le cœur et le ris de veau, tout en étant encore actifs, le sont déjà beaucoup moins ;

La chair musculaire a très peu d'action;

Le foie gras (foie de volaille, de morue) n'en a aucune.

Il en est de même des graisses, qui sont même nocives, puisqu'elles favorisent l'infection des voies digestives.

En expérimentant chez d'autres animaux que chez le chien, Whipple et Robbscheit-Robbins purent se rendre compte que certains légumes verts sont plus actifs que d'autres; mais l'activité varie suivant l'animal et suivant la gravité de l'anémie. L'épinard est un élément primordial, dans les formes graves, les feuilles de betterave ont également une faible action. Comme adjuvants on peut employer la laitue, l'asperge, le choux de Bruxelles et la carotte.

Tels sont les éléments essentiels du régime de Whipple, mais bien avant le physiologiste américain, M. Perrin (de Nancy), en 1904, avait observé l'influence heureuse de l'opothérapie hépatique sur l'anémie chez les cirrhotiques. Les premiers qui essayèrent d'utiliser en clinique, les conclusions expérimentales de Whipple, furent Gibson et Howard, puis Hurst; leurs tentatives furent infructueuses à cause de l'insuffisance des doses; les premières applications méthodiques importantes sont dues à Minot et Murphy, de l'Université Harward, de Boston.

## CHAPITRE SECOND

### Technique de la Méthode de Whipple

Le régime alimentaire doit être riche en potéines; comprendre obligatoirement *du foie* et du tissu musculaire en abondance, des légumes verts et des fruits, être *pauvre en graisse.* Il ne faut employer que peu de sucres et faire un usage modéré des matières amylacées.

Il est recommandé de *tout peser,* surtout le foie.

Les aliments à choisir (par ordre d'importance) sont: Le foie de veau (ou à défaut de bœuf ou de volaille, celui-ci beaucoup moins actif): ration journalière de 200 à 250 grammes ; le rognon (d'agneau) ; les fruits, environ 400 grammes par jour; 125 grammes de muscles rouges par jour (surtout du cœur de bœuf) ; 300 grammes de légumes, frais de préférence, surtout épinards ou laitue et aussi asperges, choux et tomates ; pas plus de 70 grammes de graisses par jour; éviter le lard, les fritures et les fromages, peu de beurre ou de crème, un seul œuf; salades préparées à l'huile de paraffine; réduire le sucre, les sucreries et le sel; 70 grammes d'amylacés (céréales, pommes de terre, pain) par jour: pain rôti, biscottes,

croûtes de pain ou rôties de pain complet; lait 240 grammes au maximum; thé et café à discrétion.

D'après Minot et Murphy, l'alimentation doit fournir environ 2.500 calories, pour cela on utilise :

| | |
|---|---|
| Protéines ..... | 115 gr. |
| Graisses ..... | 65 gr. |
| Hydrates de carbone ..... | 250 gr. |

Voici un *menu pour vingt-quatre heures*, proposé par K. Kœssler et S. Maurer, partisans de la théorie de l'avitaminose dans l'étiologie de l'anémie pernicieuse.

*Déjeuner:*

Une orange coupée en tranche, ou une demi-grappe de raisins, une pomme cuite avec de la crème, ou un plat de jus de pommes, ou des ananas frais, ou des prunes; deux ou trois biscottes d'environ 40 grammes; marmelade d'oranges ou gelée de groseilles, si on le désire; deux morceaux de beurre de 10 grammes chacun; un plat d'environ 10 grammes (3 cuillerées) de farine d'avoine; crème 20 % autant que l'on en désire; un ou deux œufs (au moins les jaunes); deux verres de lait de six onces chacun et une demi once de crème. Si cette quantité de lait est trop importante pour être absorbée au déjeuner, on en prend un verre deux heures à deux heures et demie plus tard.

*Diner de midi*:

Six onces de lait et une demi-once de crème ; pain de froment au lait, 40 grammes; deux morceaux de beurre de 10 grammes chacun; viande (foie de veau, foie de poulet, hachis de foie); à défaut des précédents: ris de veau ou rognon (de veau ou de mouton); cervelle de veau ou poumon de veau: 150 grammes; tomates fraîches, cuites ou en conserve: 100 grammes; épinards ou

carottes 100 grammes; laitue ou choux crus préparés avec de l'huile et du jus de citron; flan ou omelette à la gelée de groseilles ou à la marmelade d'oranges, ou crème glacée à la vanille.

*A quatre heures:*

Un verre de lait de six onces et une demi-oncè de crème.

*Souper:*

Chacun des aliments donnés au dîner: 100 grammes de foie, reins de veau, cervelles, cœur de bœuf, poumons ou 100 grammes de beefsteak ou d'agneau; ou, au lieu de viande, deux œufs; un à deux verres de six onces de lait et une demi-once de crème ; trente à quarante lait et d'une demi once de crème ; trente à quarante grammes de pain de froment; deux morceaux de beurre de dix grammes chacun; tomates, épinards, carottes, choux-fleurs, pois, haricots, pommes de terre, betteraves rouges, lentilles, laitues. On choisit trois de ces légumes et on donne quatre-vingt grammes de chaque sorte. Si l'on n'arrive pas à prendre deux verres de lait pendant le souper, on peut boire le second au moment du coucher.

*Médication associée:*

Une demi heure avant chaque repas, une cuillerée à soupe d'extrait d'embyron de froment dans du jus d'orange.

Immédiatement avant chaque repas (trois fois par jour) 50 gouttes d'acide chlorhydrique, dilué dans du jus d'orange ou de l'eau.

Pendant le repas, cinquante gouttes d'acide chlorhydrique diluées dans de l'eau.

Trois fois par jour, une à deux cuillerées à café de levure en poudre ou trois fois par jour deux tablettes de levure en morceaux, titrés en vitamine B.

Le régime complet comprend tout le fer nécessaire. Aussi longtemps qu'il ne peut être observé trois fois par jour, on prendra dans le lait pris à chaque repas, une cuillerée à café d'une solution de citrate de fer à 10 %.

Il faut noter que ce régime indiqué par Kœssler et Maurer est riche en graisse et en substances putrescibles et s'oppose par là aux indications diététiques que suggère l'hypothèse de l'insuffisance et de l'infection digestives. C'est ce fait qui explique sans doute le peu de succès de ce régime, comme nous le verrons à propos de deux observations.

***

La grosse difficulté de la Méthode de Whipple est la répugnance des malades à ingérer de grosses quantités de foie pendant plusieurs mois et même parfois plusieurs années; aussi s'est-on ingénié à varier les modes de présentation.

On a conseillé le foie cru, bouilli ou grillé.

Cru, pulpé ou râpé, incorporé à du bouillon de viande dégraissé ou mieux à du bouillon de légumes ou en sandwich entre deux tartines grillées avec du beurre d'anchois (N. Fiessenger), ou incorporé à une purée de pommes de terre ou à du riz comme entremets. Cuit, le foie ne doit pas être soumis longtemps à la cuisson. Il peut être bouilli 10 à 15 minutes, pulpé et incorporé à

l'eau de cuisson et présenté sous forme de boulettes ou de purée gratinée reprise au four.

On peut le donner sous forme de tranches grillées ou de morceaux cuits à la cassérole.

Dans les revues américaines ,on trouve quantité de recettes de coktail au foie, de crème au foie, de purée de foie aux tomates. Le coktail au foie recommandé par Wilkins, dans *Clinical Medecine and Surgery,* se fait avec 1/2 tasse de sauce tomate; 1/2 tasse de jus de citron; 2 cuillerées à café de sauce Worcestershire; 1/2 cuillerée à café d'échalottes finement hachées, sel et poivre. Une partie de foie est finement hachée et mélangée à deux parties et demie de cette sauce, glacée et servie avec des pâtisseries salées.

La crème au foie se fait en mélangeant un œuf, un quart de tasse de foie pilé, une demi tasse de lait, du sel et du beurre. Battre l'œuf, puis ajouter le foie, le sel, puis le lait; mettre au bain-marie dans un four jusqu'à prise fermé.

Ces recettes, pour bizarres qu'elles paraissent, ont l'avantage de permettre la variation dans l'administration du foie; en effet, les malades se fatiguent rapidement de ce régime, tant à cause de leur manque d'appétit que du goût fade du foie.

Malgré l'ingéniosité de toutes ces formules culinaires, certains malades ne peuvent supporter le régime de Whipple et Minot, et surtout il en existe beaucoup, chez qui on ne peut atteindre les doses nécessaires pour obtenir le résultat cherché. Pour obvier à ces inconvénients, on tend à substituer les extraits de glande au foie cru ou cuit. Les résultats publiés par P. E. Weill, puis par A. Tzanck *en France;* par Cohn, Fulton, Minot,

Uerichs, Sargent, Weare, C. Koch, E. Laquem et Münch à l'étranger sont très encourageants.

Minot et Cohn, les premiers, parvinrent à isoler du foie le « principe » régénérateur de globules, principe complètement différent des substances potéiques, et des vitamines dont le foie est si riche, obtenu sous une forme concentrée (poudre blanche nommée « extrait G») qui a prouvé par vingt cas de succès (Minot et Murphy) son extraordinaire efficacité.

M. A. Tzanck s'est servi d'extraits hépatiques préparés selon la technique indiquée par M. A. Rolland : extraits vitaminés, délipoïdés et déprotéinés (Hépatrol) présentés en ampoules de 10 cc. contenant deux grammes d'extrait pur et correspondant à environ 125 grammes de foie.

En Allemagne et en Hollande, on utilise divers produits qui s'appellent: Pernaïmon, Hepatrat, Hepatopsom et ont donné d'excellents résultats dans les mains de Koch et de nombreux auteurs. La question de l'utilisation des extraits hépatiques dans le traitement des anémies graves, fait l'objet de nombreuses études en ce moment: au congrès de Wiesbaden (avril 1928), Seyderheim (de Francfort-sur-Mein) a fourni un rapport important sur le sujet; celui-ci fit encore les frais de la discussion au cours du récent congrès d'Amsterdam (août-septembre 1928), il sera encore à l'ordre du jour du congrès qui se tiendra à Montpellier en 1929. Le docteur Lambin (de Louvain), au cours de son rapport sur le traitement de l'anémie pernicieuse par la Méthode de Minot et Murphy, se propose d'insister sur les espérances que l'on est déjà en droit de fonder sur l'utilisation

des extraits hépatiques. Cette méthode, bien au point, permettra peut-être de faire disparaître les cas d' « hépato-résistance », dus, d'après le docteur Lambin, à ce que, chez certains malades, il est impossible d'atteindre les doses de foie nécessaires; enfin, elle permettra — et permet déjà — de traiter les anémies pernicieuses survenant chez les goutteux et les brightiques, à qui le foie est interdit. L'emploi des « principes actifs du foie » se généralisera rapidement, lorsque, selon le vœu du professeur Lemaire (de Louvain), il sera possible de recevoir des produits frais à n'importe quel moment, comme cela se passe pour certains sérums: ces produits portant leur date de fabrication, et surtout lorsqu'on aura dosé « ces principes actifs » comme on dose l'insuline.

## CHAPITRE TROISIEME

### Observations personnelles

OBSERVATION I (inédite)

*(commuiquée par le Docteur LAMBIN)*

C... Léontine, 46 ans, mariée. Antécédents héréditaires et personnels sans intérêt.

Début de l'affection au commencement de 1927; la malade présentait des vomissements muqueux se répétant à intervalles irréguliers et ne contenant presque jamais de résidus alimentaires; ces vomissements n'étaient pas douloureux. En même temps apparaissaient une fatigue profonde, de la dyspnée d'effort et des palpitations cardiaques ainsi qu'un œdème malléolaire qui disparaissait toutefois par le repos.

Vers la fin de 1927 apparut une glossite rebelle, qui ne cessa plus. A trois reprises, l'état de la malade s'améliora, au point qu'elle se croyait guérie (reprise de couleurs et de force), ces rémissions furent toutefois éphémères et ne durèrent pas plus d'un mois.

Examen, le 12 novembre 1928: Malade de constitution délicate, teint et conjonctions subictériques. *Langue lisse, dépapillée.* Quelques râles sibilants au milieu des poumons.

Impureté systolique à la pointe du cœur.

Foie et rate non palpables.

Urines: ni sucre, ni albumine.

*Sang*: Hémoglobine 24 %, Globules rouges 810.000 (indice de coloration 1,67); Globules blancs 2.300.

| | | |
|---|---|---|
| *Formule*: | Neutrophiles | 54 % |
| | Eosinophiles | 5 1/3 |
| | Basophiles | 0 |
| | Lymphocytes | 38 |
| | Macrocytes | 2 2/3 |

(Coloration des frottis au May-Grunwald Giemsa).

Hématies rétriculo-filamenteuses (mises en évidence par la coloration vitale au bleu de crésyl brillant) 0,8 %.

Technique utilisée: Etaler à l'aide d'une baguette de verre de série une mince couche d'une solution alcoolique à 1 % de bleu crésyl sur un porte-objet: déposer sur celui-ci, lorsque l'alcool s'est évaporé, une petite goutte de sang prélevée à la face inférieure d'un couvre-objet.

Examen morphologique des globules rouges (May-Grunwald-Giemsa): *Anisocytose, poïkilocytose, hématies à ponctuations basophiles, polychromatophilie,* mégalocytes à corps de Jolly, quelques mégaloblastes polychromatiques et orthochromatiques.

Dosage de la bilirubine dans le sang: 1 mgr. 33 % (Méthode d'Ernst et Förster).

Métabolisme basal augmenté de 17,8 % (appareil de Krogh).

A partir du 14 novembre 1928, la malade prend un extrait hépatique commercial (quantité tirée de 500 gr. de foie).

| | | | |
|---|---|---|---|
| 15-11 | Hématies | réticulo-filamenteuses | 0,7 % |
| 18-11 | — | — | 1,7 |
| 19-11 | — | — | 2,5 |
| 20-11 | — | — | 3,6 |

Hémoglobine: 31
Globules rouges: 1.000.000
Globules blancs: 2.700

21-11 Hématies réticulo-filamenteuses 2,6 %

23-11 — — 3,2
Hémoglobine: 30
Globules rouges: 1.020.000
Globules blancs: 2.400

26-11 Hématies réticulo-filamenteuses 3 %
Hémoglobine : 30
Globules rouges: 950.000
Globules blancs 3.000

Douze jours de traitement à l'extrait n'ayant produit qu'une légère augmentation des réticulocytes, il s'agit d'un extrait médiocrement actif, puisque les malades de MINOT ayant un nombre initial de globules rouges analogues à celui de notre malade, présentaient avec l'extrait de COHN des maxima réticulocytaires de 20 à 40 %.
des maxima réticulocytiques de 20 à 40 %.

A partir du 29-11, la malade prend du foie: des 200 gr. prescrits, elle n'absorbe que 150 gr.

1-12 Hémoglobine: 32,5
Globules rouges: 955.000
Globules blancs: 5.000
Hématies réticulo-filamenteuses: 6 %
Bilirubinémie: 1,6 mgr. %

(A un moment où les réticulocytes sont en augmentation nette, la bilirubinémie n'a pas encore diminué et est même légèrement supérieure au niveau initial).

7-12 Hémoglobine: 35
Globules rouges: 1.080.000
Globules blancs: 3.400
Hématies réticulo-filamenteuses: 10,8 %

10-12 Hémoglobine: 38
Globules rouges: 1.030.000
Globules blancs: 4.100
Hématies réticulo-filamenteuses: 10 %

A partir du 12, la malade prend 250 gr. de foie.

13-12 Hémoglobine: 43
Globules rouges: 1.540.000
Globules blancs: 3.400

Hématies réticulo-filamenteuses : 13 °/₀.

18-12 Hémoglobine: 58
Globules rouges: 1.730.000
Globules blancs: 5.300
Hématies réticulo-filamenteuses: 7 %
Bilirubine: 0,587 mgr. %

28-12 Hémoglobine: 72
Globules rouges: 3.720.000
Globules blancs: 5.500

La malade quitte le service, dans un excellent état général, ayant gagné cinq kilogrammes. Elle revient le 21 janvier: santé parfaite, toute sensation de brûlure dans la langue a disparu. Pommettes et nez nettement colorés. Appétit excellent.

Métabolisme basal: — 1 % (normal)
Bilirubinémie: 0,546 mgr. % (normal)
Hématies réticulo-filamenteuses: 1 % (normal)
Hémoglobine: 70°, Sahlé (87 1/2 %).

Nous relevons tout de suite quatre points principaux dans cette observation, points sur lesquels nous reviendrons d'ailleurs au cours de la « critique des faits ».

1° *L'importance de la numération des réticulocytes pour l'appréciation de l'activité des extraits commerciaux*: on manque encore de données précises sur la durée de con-

servation de ces extraits (l'extrait essayé avait été reçu quatre mois plus tôt et correspondait à une série fabriquée pendant les grandes chaleurs.

2° *L'importance de la dose de foie*; le progrès devient rapide quand la malade mange 250 gr. au lieu de 150 gr.

3° *La réticulocytose*, signe d'hyperactivité médullaire, *se manifeste avant la chute de la bilirubinémie*, mesure de l'hémolyse.

4° Le métabolisme de base, augmenté au début, redevient rapidement normal.

---

## OBSERVATION II

*(recueillie dans la clientèle du Docteur BERNARD)*

Malade, âgé de 62 ans, ecclésiastique, envoyé le 8 septembre 1927, pour faiblesse extrême avec pâleur très prononcée, amaigrissement; le tout mis sur le compte d'un néo-digestif probable, dont on demande de préciser le siège.

L'affection a débuté brusquement en janvier par des lipothymies avec sueurs et anorexie.

Malgré les fortifiants et les toniques nombreux, l'amaigrissement, l'anémie et la faiblesse continuent au point qu'en mars 1927, le malade est mis à la retraite.

En septembre, au moment où il est vu, huit mois après le début de sa maladie, l'amaigrissement est de 15 kilos.

Le malade est pâle, d'une pâleur cadavérique; les conjonctives, les lèvres sont décolorées; la face est bouffie; l'anorexie est totale. La faiblesse est si intense que le malade ne peut marcher que soutenu par deux aides.

Après un examen complet, on note un souffle systolique

doux de la pointe, sans propagation nette; une tension 13,5 — 8,5.

Les urines sont normales.

La radioscopie montre un cœur et des poumons sains; un estomac de forme et de situation normales, se contractant bien et s'évacuant dans les délais normaux.

Rien de pathologique durant le transit intestinal.

Le toucher rectal montre une ampoule saine. La réaction de Meyer est négative dans les selles: pas de parasites digestifs.

Le taux de l'urée sanguine est de 0 gr. 35.

La cytologie sanguine montre alors une anémie intense (1.020.000 globules rouges) avec signes de réaction médullaire caractérisée par la présence d'hématies nucléées et des modifications des globules rouges; anisocytose (inégalité des globules rouges), poïkilocytose (irrégularité) et polychromatophilie (affinité tinctoriale variable des hématies).

L'évolution de la maladie, les signes cliniques et l'hématologie avec sa valeur globulaire surpérieure à l'unité et ses caractéristiques histologiques, montraient bien que nous étions en présence d'une anémie pernicieuse, type Biermer.

Dès le 21 septembre 1927, le malade fut mis à la méthode de Wipple, à laquelle on a ajouté une préparation ferrugineuse (l'élixir Marchand).

Le 25 novembre, la transformation est manifeste, le malade marche seul; son facies est plus coloré, il a grossi de 2 kg. 600; l'anémie a diminué, le nombre des hématies est de 3.150.000

30 décembre 1927. — L'amélioration continue, l'appétit revient, la tension est de 15 — 9; le poids a augmenté de 9 kg. en deux mois: 81.200 kg.

20 janvier 1928: Poids: 82 kg. 300 — G. R.: 3.480.000.

24 février: Poids: 84 kg. — G. R.: 4.200.000.

4 avril: Poids: 85 kg. 500 — G. R.: 4.100.000.

27 juillet: Poids: 87 kg. 500 — T.: 17 — 9,5.

Le malade se sent très bien: il a grossi de 15 kg. 400 en neuf mois; l'appétit et les forces sont revenues; c'est une véritable résurrection à laquelle correspond le retour à la normale de l'hématologie: le tableau ci-joint montre, en effet, un nombre normal des globules rouges et blancs, une formule leucocytaire dans laquelle on ne relève qu'une éosinophilie élevée, phénomène qui a souvent été retrouvé chez nos malades soumis à la méthode de Whipple, la valeur globulaire est retombée comme d'habitude à un taux un peu inférieur à l'unité.

| | 8 Sept. 1927 | 25 Nov. 1927 | 20 Jan. 1928 | 24 Fév. 1928 | 4 Avril 1928 |
|---|---|---|---|---|---|
| Hématies | 1.020.000 | 3.150.000 | 3.480.000 | 4.200.000 | 4.100.000 |
| Leucocytes | 8.400 | 10.000 | 12.000 | 7.200 | 7.800 |
| Hémoglobine | 60 °/₀ | 85 °/₀ | | 90 °/₀ | 90 °/₀ |
| Valeur globul. | 2 | 1,2 | 1 | 0,9 | 0,9 |
| Formule — Poly neutro | 58 | 62 | 64 | 60 | 58 |
| Formule — Poly éosin | 7 | 5 | 2 | 7 | 15 |
| Formule — Grd mono | 8 | 7 | 7 | 4 | 8 |
| Formule — Lympho | 25 | 25 | 27 | 29 | 19 |

Depuis quatre mois, le malade a fait des cures de foie de plus en plus espacées: un mois sur deux, puis une semaine sur deux, puis sur trois et sur quatre; et cependant l'amélioration a continué.

## CHAPITRE QUATRIEME

### Observations publiées en France

#### OBSERVATION III

#### (*MM. AUBERTIN et POUMAILLOUX*)

Mme B..., 61 ans, troubles digestifs anciens, depuis quelques mois, asthénie croissante pour laquelle elle vient consulter le 7 février 1928.

A ce moment, on note un teint extrêmement pâle et jaunâtre.

Grande fatigue, dyspnée, céphalée, lypathymies et palpitations. Diminution de l'appétit, en particulier pour les viandes et les aliments gras ; vomissements matinaux, muqueux ou bilieux, mais jamais hémorragiques; douleurs épigastriques arrivant une demi heure après les repas, alternatives de diarrhée et de constipation. Tous ces troubles sont périodiques depuis vingt ans, et se sont un peu accentués depuis dix mois, et ne se sont jamais accompagnés d'hématémèses et de mélaena.

Examen: Cœur régulier, un peu rapide (88), souffle doux systolique, s'étendant un peu au-dessus et en dedans de la pointe et se propageant peu.

Tension artérielle 11 1/2 — 6. Rate percutable sur cinq travers de doigt, pas d'adénopathies. Quelques varicosités des membres inférieurs, avec parfois un peu d'œdème malléolaire.

Foie: normal. Légère sensibilité épigastrique, aucune masse abdominale perceptible, langue humide, propre, décolorée, non atrophiée.

Radioscopie: Transit normal, ptose de l'estomac et du colon transverse.

Force musculaire conservée; réflexes rotuliens, achilliens et oculaires sont normaux. Pas de troubles de la sensibilité ni de la motilité. Réactions de Wassermann et de Hecht négatives.

Etat subfébrile: de 37°8 à 38°2 avec température à peu près égale le matin et le soir.

Au point de vue hématologique. — Globules rouges: 1.310.000; val glob: très augmentée; poïkilocytose marquée, anisocytose, prédominance des mégalocytes, anisochromies, polychromatophilie.

Hématies nuclées en quantité moyenne, mégaloblastes aussi nombreux que les normoblastes.

Les plaquettes sont rares sur les lames, mais leur numération n'a pas été faite.

La quantité de globules blancs est normale, leur pourcentage indique :

| | |
|---|---|
| Polynucléaires neutrophiles | 53,25 |
| Polynucléaires éosinophiles | 3 |
| Mast. leucocytes | 0,25 |
| Moyens mononucléaires | 29,75 |
| Grands mononucléaires | 2,50 |
| Lymphocytes | 10,25 |
| Myclocytes neutrophiles | 0,50 |
| Métamyeloycites neutrophiles | 0,25 |
| Petits myeloblastes à protoplasma basophile | 0,25 |

| | |
|---|---|
| Normoblastes | 0,75 |
| Mégaloblastes | 0,75 |

Le temps de saignement était de quatre minutes et demie.

Il s'agissait en somme d'une anémie grave cryptogénétique avec symptômes de régénération sanguine, et aggravation clinique régulière et progressive, chez laquelle les quelques symptômes objectifs observés ne pouvaient nullement faire penser à une tumeur.

La malade fut mise aussitôt au traitement par le foie de veau. Pendant la première semaine, elle se traita chez elle, mais, devant l'irrégularité de son traitement ambulatoire, elle fut hospitalisée la semaine suivante et reçut pendant les trois premiers jours de son séjour un tube journalier de Globépal.

Nous nous proposions d'associer chez elle ultérieurement de petites transfusions, mais devant l'augmentation rapide du nombre des hématies, nous décidâmes de poursuivre la méthode de Whipple seule. La malade préférant le foie frais à la poudre opothérapique reçut à nouveau du foie de veau à la dose de 150 gr. par jour pendant la première semaine, puis ultérieurement à raison de 200 gr. par jour, et ce, sans arrêt, depuis cette époque. Il était donné cru, haché et mélangé à du bouillon ordinaire.

Aucun autre traitement ne lui a été appliqué; aucun régime particulier ne lui a été conseillé, la malade ayant reçu l'alimentation normale de l'hôpital (grand régime).

Or, les numérations successives ont montré une progression régulière et continue, ainsi que le montre le tableau suivant :

Le 7 février :
G.R.: 1.310.000, Hémogl.: 45 %, Val. glob.: 1,71, G.B.: 7.200

Le 23 février :
G.R.: 2.480.000, Hémogl.: 50 %, Val. glob.: 1, G.B.: 6.300

Le 5 mars :
G.R.: 2.840.000, Hémogl.: 70 %, Val. glob.: 1,2, G.B.: 6.900

Le 13 mars :
G.R.: 3.670.000, Hémogl.: 75 %, Val. glob.: 1,01, G.B.: 7.200

Le 27 mars :
G.R.: 3.870.000, Hémogl.: 80 %, Val. glob.: 1, G.B.: 3.600

Le 17 avril :
G.R.: 4.390.000, Hémogl.: 85 %, Val. glob.: 0,96, G.B.: 5.700

Le 30 avril :
G.R.: 4.780.000, Hémogl.: 90 %, Val. glob.: 0,94, G.B.: 9.600

En même temps, l'anisocytose et la poïkilocytose ont progressivement diminué.

Température autour de 38°, à partir du jour où la dose de foie fut portée à 200 gr., elle diminua régulièrement et, au bout de huit jours, redevint normale, à type de monothermie aux environs de 37°2 matin et soir.

La malade est actuellement *transformée* et a repris ses occupations habituelles depuis près d'un mois. Son poids est passé de 50 kg. 600 à 52 kg. 300.

Au point de vue fonctionnel, ses *troubles digestifs ont disparu*; aucune douleur gastrique; plus de diarrhée; l'appétit est normal, malgré la prise quotidienne de foie de veau. A noter seulement quelques nausées et parfois quelques coliques abdominales.

Il n'existe plus ni dyspnée d'effort, ni palpitations, ni céphalée, ni vertiges; elle conserve cependant la sensation d'un léger brouillard devant les yeux.

Les téguments ont repris une coloration normale rosée, légèrement pâlie.

Le rythme cardiaque est normal. On n'entend plus de souffle à l'auscultation; le pouls est encore un peu rapide (72); la tension artérielle est remontée à 13.8.

La rate est encore un peu augmentée de volume et reste percutable sur une étendue de quatre travers de doigt.

Au point de vue hématologique, le dernier examen, en dehors d'un retour du nombre des globules rouges à 4 millions 780.000, montre que ceux-ci ont repris un aspect et une taille à peu près normaux. Il existe encore de la polychromatophilie. La valeur globulaire est redevenue normale, et même légèrement au-dessous de l'unité.

Le pourcentage des globules blancs indique :

| | |
|---|---|
| Polynucléaires neutrophiles | 51,5 % |
| Polynucléaires éosinophiles | 1 % |
| Moyens mononucléaires | 31,5 % |
| Grands mononucléaires | 10,5 % |
| Lymphocytes | 4,5 % |
| Cellules de Türk | 1 % |

---

OBSERVATION IV (résumée)

(*MM. Etienne BERNARD et DESBUCQUOIS*)

Homme de 66 ans, offrant le tableau d'une anémie cryptogénétique poussée à un extrême degré : 760.000 *globules rouges*, rares normoblastes, anisocytose à peine ébauchée. (Il n'est pas parlé dans cette observation ni de poïkilocytose, ni de polychromatophilie, ni de glossite, ni de l'acidité gastrique).

Asthénie complète, œdèmes considérables infiltrant les membres inférieurs et les séreuses, anorexie absolue, tous signes faisant craindre une issue fatale.

On institue immédiatement la méthode de Whipple à la dose quotidienne de 200 grammes. Le chiffre des globules passa à 1.600.000 au bout de 10 jours, à 2.300.000 au bout de deux semaines, à 3.150.000 au bout de vingt-neuf jours,

à 3.600.000 après six semaines de traitement. Quand le malade quitta l'hôpital, le taux des hématies atteignait 4 millions 200.000.

En même temps, les œdèmes périphériques et viscéraux fondaient, les souffles cardio-vasculaires disparaissaient, l'hépatomégalie rétrocédait.

Un point intéressant de l'observation, c'est qu'à l'occasion d'un court épisode infectieux, on a vu le taux des hématies s'abaisser d'une façon importante. Au cinquante-quatrième jour de la cure, le malade se sent fatigué, il a l'impression d'avoir eu un refroidissement, il est gêné pour respirer, il tousse et des râles de bronchite apparaissent aux deux bases. La température s'élève à 39°. Le mouvement fébrile ne dure que quarante-huit heures, mais un état de malaise persiste quatre ou cinq jours. L'examen hématologique montre que le chiffre des globules rouges qui atteignait 3.600.000 peu de temps avant cet épisode infectieux tombe à ce moment à 2.200.000, malgré que la cure du foie n'ait pas été interrompue. Cette chute est d'ailleurs de courte durée. Dix jours plus tard, on retrouve à nouveau 3.500.000 globules.

---

## OBSERVATION V

### (*MM. ZADOC KAHN, OGLIASTRI et WAUTHIER*)

Malade de 44 ans, négociant, entré à l'hôpital Rotschild le 16 septembre 1927 pour asthénie profonde datant de plusieurs mois. Donne à son entrée l'impression d'un homme extrêmement affaibli, son aspect cachectique joint à la co-

loration jaune verdâtre des téguments, le font considérer à première vue comme un néoplasique.

L'*interrogatoire* apprend qu'un amaigrissement progressif, coïncidant d'ailleurs avec la conservation de l'appétit, avait seul au début attiré l'attention du malade qui, dans la suite se sentit de plus en plus adynamique, en même temps qu'il remarquait la pâleur croissante de son visage.

Une diarrhée abondante rebelle enlevait au malade le peu de force qui lui restait à ce moment.

Hospitalisé à cette date, on trouvait une *anémie accusée* (1.200.000 *globules rouges*).

Ni la clinique, ni le laboratoire ne purent déceler la cause de cette anémie. Il fallut éliminer le néoplasme digestif et la parasitose intestinale.

La rate et le foie étaient normaux. Il n'existait aucune adénopathie périphérique. L'auscultation enfin ne révélait qu'un souffle anémique.

La tension artérielle était 8 1/2 à 3; le pouls se maintenait aux environs de 80. Température légèrement subfébrile: 37°8 à 37°9 le soir. Pas d'œdèmes. Urines normales.

FORMULE SANGUINE :

| | | |
|---|---|---|
| *Valeur globulaire* : 2 | | |
| Taxe de l'hémoglobine : 50 % | | |
| Globules blancs : 6.650 | | |
| Polynucléaires : | neutro | 50 % |
| | baso | 0 |
| | éosino | 0 |
| Mononucléaires : | grands | 0 |
| | moyens | 20 % |
| | lympho | 30 % |

Pas d'hématies nucléées.
Pas de poïkilocytose.
Pas d'anisocytose.

A ce moment, on a recours à la méthode de Whipple. Dès le 22 septembre, le malade fut soumis à des ingestions quotidiennes de 250 grammes de foie de veau préparé selon la technique d'Aitoff et Lévy (foie bouilli pendant dix minutes, finement tamisé et mélangé à l'eau de cuisson).

Au bout de quelques jours: faciès moins pâle, asthénie moins accentuée.

Examen du sang, le 3 octobre :

| | | |
|---|---|---|
| Valeur globulaire : | 1,9 | |
| Taux de l'hémoglobine : | 70 % | |
| Globules rouges : | 1.984.000 | |
| Globules blancs : | 7.140 | |
| Polynucléaires : | neutro | 61 % |
| | baso | 3 % |
| | éosino | 0 % |
| Mononucléaires : | grands | 3 % |
| | moyens | 9 % |
| | lympho | 24 % |

L'amélioration s'accentue comme le révèlent les formules sanguines suivantes :

1° 13 octobre 1927 :

| | |
|---|---|
| Valeur globulaire : | 1,3 |
| Taux de l'hémoglobine : | 80 % |
| Globules rouges : | 3.000.000 |
| Globules blancs : | 13.900 |

2° 22 octobre 1927 :

| | |
|---|---|
| Valeur globulaire : | 1,3 |
| Taux de l'hémoglobine : | 85 % |
| Globules rouges : | 3.100.000 |
| Globules blancs : | 15.000 |

3° 3 novembre 1927 :

| | |
|---|---|
| Valeur globulaire : | 1,1 |
| Taux de l'hémoglobine : | 85 % |

Globules rouges : 3.100.000
Globules blancs : 15.000

4° 18 novembre 1927 :
Valeur globulaire : 1,1
Taux de l'hémoglobine : 80 %
Globules rouges : 4.650.000
Globules blancs : 15.950

5° 16 décembre 1927 :
Valeur globulaire : 0,80
Taux de l'hémoglobine : 90 %
Globules rouges : 4.670.000
Globules blancs : 10.300

Trois mois après le début du traitement, le malade était complètement transformé. Son poids était passé de 44 kg. à 54 g. La tension artérielle était de 11 1/2 – 5 au Vaquez. Ses forces étaient revenues, son facies recoloré, son moral meilleur; sa diarrhée avait complètement disparu. Il ne tarda pas à quitter l'hôpital en état de parfaite guérison apparente.

## OBSERVATION VI

## (*M. V. CORDIER*)

Homme de 42 ans, à la suite de vifs chagrins transformation de l'état général, perte de forces, anorexie, troubles digestifs, cet ensemble de sypmtômes fait porter le diagnostic de néoplasme des voies digestives sans localisation.

A L'EXAMEN : Pâleur livide, taches purpuriques sur les membres inférieurs, asthénie absolue, amaigrissement d'une

quinzaine de kilogrammes. Se maintient au lit: hypothermie habituelle quelques clochers à 38°.

Examen général: Négatif, *chute globulaire à* 1.200.000 *globules rouges,* formule leucocytaire normale, le régime de Minot, Murphy, Whipple fut institué avec la plus grande énergie, le malade le suivit avec une régularité exemplaire. *Au bout de deux mois, le malade était à* 3.600.000 *globules rouges*; il continue actuellement son régime, il est à son quatrième mois de traitement, il a repris complètement ses forces, ses fonctions digestives sont parfaites, il a repris depuis quinze jours son activité, il a actuellement 4.050.000 *globules rouges* et une formule sanguine *absolument normale*; les résultats ne laissent pas de doute sur l'intérêt de la méthode.

## OBSERVATION VII

### *(MM. BENHAMON, JUDE et GILLE)*

Louise Aon, 16 ans. vient le 17 octobre pour fièvre élevée et continue avec décoloration rapide et progressive des téguments.

Il y a un mois, a été prise longuement de maux de tête violents, de douleurs précordiales vives, en même temps la température montait à 39°-40° et s'y maintenait.

Les diagnostics de grippe et de fièvre typhoïde furent infirmés, le premier par l'évolution, le second par les « sero ».

Pas d'antécédents familiaux; antécédents personnels : épistaxis fréquentes et à quatre reprises depuis deux ans,

des taches ecchymotiques sur le corps, sans troubles de la menstruation.

Examen: La malade, couchée en chien de fusil, prostrée obnubilée, ne parait pas entendre les questions qu'on lui pose: elle est très pâle comme exsangue, le visage bouffi, les membres œdématiés; elle semble respirer difficilement, et se plaint constamment montrant la région du cœur ou l'hypocondre gauche. Bruits cardiaques très sourds, avec un rythme de galop, sans souffles orificiels; pas de lésions bronchopulmonaires.

Grosse rate molle, douloureuse dépassant de trois travers de doigt les fausses côtes. Kernig léger mais net. Taches purpuriques récentes, grandes comme des pièces de 50 centimes sur la face interne de la cuisse gauche.

Température 39°; pouls 136. Tension artérielle: 9/6; J. O. : 1/2. Urines: traces d'albumine, disparition des chlorures (0.05 0/00), urobiline en forte quantité : pas de cylindres; quelques hématies et des leucocytes.

| | |
|---|---|
| Globules rouges ..... | 1.500.000 |
| Globules blancs ..... | 12.000 |
| Polynucléaires ..... | 82 |
| Monocytes ..... | 6 |
| Lymphocytes (moyens et petits) | 12 |
| Pas d'hématozoaires | |
| Urée ..... | 0,43 |
| Chlorures du sang ..... | 5,93 |

Ponction lombaire: liquide clair, hypertendu: 49 au Claude en position couchée, 18 après soustraction de 15 cc; albumine 0,15; 1,5 éléments. Ensemencement du culot négatif. Wassermann négatif dans le liquide céphalo-rachidien et dans le sang.

On pratique de nouveau les différents et plus particulièrement les sero pour le mélitensis qui restent négatifs; on élimine un paludisme de première invasion (pas d'héma-

tozoaires), hyperleucocytose, traitement quinique d'épreuve); et on pense un moment à une endocardite maligne à type d'anémie pernicieuse (Achard et Foix) avec accidents méningés, mais l'hémoculture ne donne rien. Refaite cinq fois à quatre ou cinq jours d'intervalle, elle restera toujours sans résultat.

Les jours suivants, l'état de la malade devient de plus en plus précaire, en dépit des tonicardiaques, de la glace sur le cœur, de la médication anti-infectieuse. Le bruit de galop s'accentue, le pouls devient filiforme, les urines deminuent, la pâleur augmente.

Un nouvel examen de sang donne :

SANG :

| | |
|---|---|
| Globules rouges | 1.200.000 |
| Globules blancs | 12.200 |
| Hématies nucléées | 5 % |
| Hémoglobine | 35 % |
| Valeur globulaire | 1,25 |
| Poïkilocytose | |
| Anysocytose. | |

Résistance globulaire:

| | |
|---|---|
| H 1 | 0,52 |
| H 2 | 0,46 |
| H 3 | 0,40 |
| Temps de saignement | 4 minutes |
| Temps de coagulation | 14 minutes |
| Rétraction du caillot très lente. | |

Le 9 novembre, une issue fatale paraît imminente. C'est alors que fut instituée la cure de Whipple: 200 gr. de foie de veau chaque jour, sous forme de pulpe hachée dans du bouillon. Toute autre médication est supprimée. Dès le deuxième jour, alors que la température est encore élevée, il y a une amélioration évidente de l'état général. Le

pouls se ralentit; le rythme de galop est moins marqué. Dès le cinquième jour, la malade s'est manifestement recolorée, le bruit de galop a disparu, la diurèse est plus abondante ; la rate diminue de volume; l'obnubilation se dissipe.

La malade, se plaignant de troubles de la vue, un examen ophtalmoscopique montre des papilles pâles, des vaisseaux grêles, un aspect d'anémie aigue et dans l'œil gauche une petite hémorragie juxtapapillaire. Ultérieurement, les vertiges feront déceler une hypoexcitabilité du labyrinthe.

Le 27 novembre, la température, qui avait baissé régulièrement dès les premiers jours de la cure de Whipple, est revenue à la normale. Bruits du cœur bien frappés. Pouls: 72; pression artérielle 12-8; J. O.: 2. Les téguments et les muqueuses sont rosés; l'œdème de la face et des membres a disparu; il n'y a plus de Kernig. La rate ne dépasse le rebord costal que d'un travers de doigt. Les urines sont abondantes et contiennent 7 gr. 1.000 de chlorures. Les disques papillaires ont perdu leur pâleur; les labyrinthes ont retrouvé leur excitabilité.

L'ingestion quotidienne de foie de veau est poursuivie pendant quarante jours. Le tableau des examens hématologiques successifs objective bien la résurrection à laquelle nous avons assisté :

Hématies nucléées: 5 %.

Poïkylocytose. anysocytose.

| | 4 Nov. 1927 | 15 Nov. 1927 | 28 Nov. 1927 | 9 Déc. 1927 | 22 Déc. 1927 | 26 Janv. 1928 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Glob. rouges | 1.200.000 | 1.820.000 | 2.155.000 | 3.030.000 | 3.850.000 | 4.620.000 |
| Glob. blancs | 12.230 | 10.500 | 7.700 | 5.680 | 7.640 | 9.000 |
| Hem (Tallq) | 35 p. 100 | 40 p. 100 | 40 p. 100 | 60 p. 100 | 70. p. 100 | 85 p. 100 |
| Val. Glob. | 1,25 | 1,10 | 0,94 | 1 | 0,94 | 0,92 |
| Poly neutro. | 69 | 13 | 50 | 54 | 49 | 72 |
| — baso. | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| — éosino. | 1 | 0 | 0 | 5 | 2 | 0 |
| Monos grands | 5 | 37 | 2 | 5 | 16 | 0 |
| — moyens | 19 | 8 | 40 | 35 | 31 | 28 |
| Lymphos | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 0 |

Nous avons également suivi la courbe de la bilirubine, de la cholestérine et du sucre dans le sang.

| | 30 nov. 1927 | 3 déc. 1927 | 26 janv. 1928 |
|---|---|---|---|
| Bilirubine | 1,2 | 0,8 | 0,4 |
| Cholestérine | 1,08 | 1,58 | 1,64 |
| Sucre | 0,98 | — | 1,10 |

La malade se lève le 16 janvier, elle a gagné 6 kg. depuis le 12 décembre. La rate n'est plus palpable. Les forces reviennent rapidement avec les couleurs.

Une dernière numération globulaire est faite le 16 février :

| | |
|---|---|
| Globules rouges ..... | 5.500.000 |
| Globules blancs ..... | 8.320 |
| Plaquettes ..... | 86.000 |
| Temps de saignement ..... | 5 minutes |
| Temps de coagulation ..... | 8 minutes |
| Rétraction du caillot : | Très rapide. |
| Signe du lacet : | Positif + |

Résistance globulaire :

| | |
|---|---|
| H 1 | 0,46 |
| H 2 | 0,42 |
| H 3 | 0,38 |

## OBSERVATION VIII

### *(MM. P. E. WEILL, POLLET, LEVY et FLANDRIN)*

G..., 49 ans, vu au début d'octobre 1926.

Malade amaigri, extrêmement pâle, à muqueuses décolorées, se plaignant d'une fatigue intense. Examen somatique presque négatif : foie et rate normaux, abdomen souple indolore, sans anomalies perceptibles. Poumons sains, cœur normal. Pression : 12-8. Pas de fièvre. Cependant réflexes des membres inférieurs presque abolis ; grande fatigabilité à la marche. En outre, ambliopie (brouillard épais devant les yeux). Un examen ophtalmoscopique pratiqué en juin n'avait rien montré d'anormal.

Le malade dit être pâle depuis longtemps, mais son asthénie date d'environ deux ans et a augmenté brusquement en août dernier. Il aurait eu alors des troubles digestifs accentués, vomissements bilieux et diarrhées abondantes pendant deux jours.

Dans ses antécédents, *crises paludéennes intenses* et peu soignées. Grippe sérieuse en 1918. En outre, vie fatigante de surmenage avec, à plusieurs reprises, des phénomènes de dépression nerveuse. Enfin, mauvaise dentition et un léger degré de sinusite maxillaire.

Pas de signes de syphilis. Wassermann et Hecht négatifs. Le 26 septembre, G. R. : 2.210.000, Hém. : 46, V. G. : 1,04,

G. B.: 4.500, Poly: 44, Eosi:3 Mono et Lympho: 51. *Anisocytose et poïkilocytose marquées.*

Féces: pas de sang, pas de parasites.

On pratique le 11 octobre une petite transfusion de sang de 40 cc. suivie de deux autres de 250, le 20 octobre et le 5 novembre.

Le 12, G. R.: 2.625.000, Hém, 65, V. G.: 1,2, G.B. 6.075, Poly: 64, Eosi: 1, Mono et Lympho: 35.

Le 20, 4e transfusion et 5e le 9 décembre, bien supportées. Cependant 38°5 le lendemain et légère paresthésie aux mains.

Le 16, G. R. : 1.805.000. Hém. : 40. V G. : 1,1, G. B. : 6.375, Poly: 57, Eosi: 2, Mono et Lympho: 41.

Le malade présentait alors un peu de diarrhée fétide, du météorisme abdominal douloureux avec anorexie.

Température 37°6-38°5. Léger œdème malléolaire.

Sixième transfusion de 250, le 23, avec du sang du groupe II. Le 30, *G. R.*: 1.406.000, Hém.: 30, V. G.: 1,07, G. B.: 6.425, Poly.: 11, Eosi: 1, Mono et Lympho: 85, Myelo-neutro: 2, Cellule de Turk: 1.

Après deux mois de traitement par *six transfusions* avec adjonction d'opothérapie médullaire, *l'anémie s'accentuait progressivement*, en même temps que la formule leucocytaire devenait presque uniquement lymphocytique.

On institue un traitement par l'endopancrine à raison de 5 unités par jour.

Le 14 janvier, G. R.: 1.500.000, Hém.: 40, V. G.: 1,33. Le 17, 7e transfusion de 300 gr. (groupe II).

Le 21, G. R.: 1.800.000, Hém.: 50, V. G.: 1,39. Le 27, G. R.: 1.900.000, Hém.: 65, V. G.: 1,71.

Huitième transfusion le 7 février. Le 10, G. R.: 2.100.000 Hém.: 65, V. G.: 1,64, G. B.: 4.400, Poly: 64, Eosi: 1, Mono et Lympho: 35.

Le 17, G. R.: 1.800.000, Hém.: 65, V. G.: 1,74, G. B.: 2.100, Poly: 43, Eosi: 1, Mono et Lympho: 56.

Malgré une neuvième transfusion, le 19, *l'anémie s'accentue encore.* Le 25, *G. R.*: 1.700.000, Hém.: 65, V. G.: 1,9, G. B.: 2.500, Poly: 55, Mono et Lympho: 45.

On supprime alors les transfusions et l'insuline et on met le malade à l'opothérapie hépatique: 200 gr. de foie de veau par jour.

Le 4 mars G. R. 1.704.000, Hém. 65. V. G. : 1,9. G. B : 4.200, Poly: 55, Eosi: 3, Mono et Lympho: 62.

Le 10, G. R.: 1.800.000, Hém.: 70, V. G.: 1,94, G. B.: 3.900, Poly: 49, Eosi: 6, Mono et Lympho: 46.

Le 17, après 15 jours de traitement, G. R. : 3.172.000, Hém.: 80, V. G.: 1,25, G. B.: 8.000, Poly: 43, Eosi: 4, Mono et Lympho : 51, Myelo neutro : 2. Anisocytose et poïkilocytose en régression.

Le malade, plus coloré, se sent plus fort et son appétit est augmenté. La température est redevenue normale.

Le 25 mars, G. R.: 3.250.000, Hém.: 80, V. G.: 1,2, G. B.: 5.500, Poly: 35, Mono et Lympho: 61, Myelo neutro: 4. Les membres inférieurs reprennent de la force, l'œdème a disparu.

Le 31 mars, G. R.: 3.800.000, Hém.: 80, G. B.: 4.000, V. G.: 1,1. Coagulation normale en 8'. Temp. de saignement: 5'3". Poly: 25, Eosi: 1, Grands mono: 7 Mono et ympho: 6,6, Myelo neutro: 1. *Absence d'anisocytose* et de *poïkilocytose.*

Le 14 avril, G. R.: 4.060.000, Hém.: 85, V. G.: 1, G. B.: 7.000, Poly: 29, Baso: 3, Eosi: 1, Grands mono:4 Lympho: 63.

Le 22 avril, G. R.: 5.028.000, Hém.: 80, V. G.: 0,8, G. B.: 4.800, Poly: 28, Eosi: 2, Grands mono: 18, Mono et Lympho: 52.

Le6 mai, G. R.: 5.230.000, Hém.: 85, V. G.: 0,8, G. B.: 7.000.

L'état général s'améliore parallèlement au relèvement hématique. La force musculaire augmente, et les reflexes

rotuliens bien que faibles sont nettement perçus. Seuls les achilléens sont encore presque abolis. La tension artérielle est aux membres supérieurs 13-9, aux membres inférieurs 16-10. Les fonctions digestives sont normales. Le malade a repris du poids.

Au début de janvier 1928, *le malade va tout à fait bien, sans suivre aucun traitement.*

---

## OBSERVATION IX

### *(MM. LOYGUE et de LYLLE)*

L'enfant R. L., âgée de 12 ans 1/2, est vue pour la première fois le 30 juin 1927. Bien portante auparavant, le vendredi précédent, elle vomit son déjeuner et se plaint le soir de courbature et de fatigue. Cette sensation s'accroît les deux jours suivants, le dimanche, l'enfant reste alitée. Le lundi, sensation de faiblesse progressive, anémie accentuée, *état fébrile* (38°8) *subictère*, rate nettement percutable. Etat rapidement inquiétant, en quelques jours se constitue le tableau clinique en présence duquel nous nous trouvons le jeudi (30 juin).

Enfant couchée, indifférente, plutôt maussade, pâleur extrême. Visage blafard, *muqueuses et ongles décolorés.* Lassitude marquée. *Rate grosse*, débordant légèrement les fausses côtes : matité verticale de quatre travers de doigt. Foie normal.

Cœur: Bruits rapides, réguliers, tendance à l'embryocardie, *souffle systolique* à maximum sus-eudapexien.

Au niveau des vaisseaux du cou: souffle continu à renforcement systolique.

*Subictère conjonctival.* Urines rares, colorées, renferment de l'urobiline, pas de pigments biliaires. Pas de troubles digestifs notables. Absence de nausées, selles normales. — Langue légèrement saburrale. Pas de signes méningés, ni de troubles respiratoires, à part une légère polypnée.

*Température* 39°2, pouls à 140.

Le diagnostic d'attente seul possible est celui d'anémie grave, aigue, de nature infectieuse avec subictère et réaction splénique. Cette affection semble bien être survenue brusquement. Le seul incident pathologique antérieur remonte en 1922, à ce moment ictère catarrhal ayant duré un mois, terminé par la guérison.

Aujourd'hui, l'anémie domine, léger subictère sans cholurie.

Le diagnostic d'ictère infectieux d'origine hépatique se défend mal. On ne peut penser qu'avec de sérieuses réserves à la possibilité d'une endocardite maligne, à cause de la brusquerie d'apparition et de l'aggravation immédiate des symptômes, à cause du caractère manifestement anémique des souffles perçus à l'auscultation du cœur, de leur siège, de leur précocité. L'histoire de l'enfant ne rappelle aucune atteinte cardiaque antérieure.

L'hypothèse d'ictère hémolytique acquis d'origine infectieuse est plus vraisemblable, quoique les manifestations en paraissent d'une rapidité et d'une sévérité anormales.

On fait de petites transfusions répétées de 200 cc. de sang paternel, des injections sous-cutanées de sérum glucosé, des injections intraveineuses de septicémine, et des frictions à la pommade au collargol.

L'hémoculture en bouillon et bouillon ascite reste stérile après plusieurs jours d'étuve.

Les examens hématologiques donnent les résultats suivants :

Numération globulaire :

*Globules rouges* : 1.260.000
*Globules blancs* : 13.400
Hémoglobine : 35 %.

FORMULE SANGUINE :

Poly neutrophiles : 71 %
Moyen mono : 21
Lymphocytes : 5
Plasmazellen : 3.

*Poïkilocytose légère.*

Absence de signes de réaction médullaire: Pas de myelocytes, pas de globules rouges nuclées.

Hématies granuleuses (sang frais recueilli dans une solution oxalatée isotonique, bleu de Unna) : 10 %.

Le sérum de la malade agglutine fortement les hématies.

Résistance globulaire, procédé de Vaquez-Ribierre après défibrination.

L'hémolyse débute à 0,60, elle est totale à 0,40. Il existe une *diminution très nette de la résistance globulaire.*

Le syndrome hématologique confirme le diagnostic d'*ictère hémolytique acquis.* Sa *nature infectieuse probable* reste indéterminée. L'hémoculture est négative. Bien que l'examen des selles n'ait pu être pratiqué, il paraît difficile en l'absence de troubles digestifs d'incriminer des parasites intestinaux et ce n'est qu'à titre d'exception que des cachets de thymol ont été administrés à l'enfant.

En raison de cette déglobulisation aiguë, on institue la diète hépatique. Du 6 au 30 juin, l'enfant avale facilement et sans répulsion 175 gr. chaque jour de bouillie de foie de veau préparée à la manière que conseillent Aitoff et Lœwy:

Tranche de foie immergée dans 350 cc. d'eau froide. Après 10 minutes d'ébullition, le foie est broyé avec un pilon, passé sur un tamis, mélangé à l'eau d'ébullition et administré comme une bouillie ou un potage.

La température qui a légèrement oscillé autour de 39°, du 27 mai au 1er juin, autour de 38°5, du 1er au 3, autour de 38°, du 3 au 5, tombé à 37°, le 6 juin. Il n'y aura pas dans la suite de rechute thermique.

Deux transfusions de 200 cc. ont été pratiquées. L'une le 1er juin, l'autre le 5 juin, chaque fois suivies d'une amélioration passagère de l'anémie, d'une recoloration fugace des ongles. Cependant, la teinte anémique persiste, le pouls reste aux environs de 100. A l'auscultation : souffle systolique.

Les transfusions ne sont pas renouvelées et seule la diète hépatique est instituée.

Amélioration avec rapidité surprenante. Recoloration des joues, des muqueuses et des ongles. Le 20 juillet, l'enfant entre en convalescence. Au cœur : aucun souffle. Conjonctions encore légèrement subictériques. Rate augmentée de volume à la palpation, on accroche nettement dans l'abdomen le pôle inférieur.

Examen hématologique :

Numération G. R.: 2.880.000

G. B.: 1.840 (chute leucocytaire).

Formule leucocytaire :

| | | |
|---|---|---|
| Polynucléaires neutrophiles | 64 % | |
| Polynucléaires éosinophiles | 2 | |
| Moyens mono | 20 | |
| Lymphocytes | 10 | |
| Myelocytes neutrophiles | 4 | |
| Globules rouges nuclées | 1 % | leucocytes |
| Hématies granuleuses | 22 % | |
| Hémoglobine | 60 % | |

Le 21 juillet, douleurs assez violentes dans la région épigastrique, d'une durée de quelques heures, sans poussée ictérique consécutive, sans troubles intestinaux et qui ne se renouvellent pas les jours suivants.

Le 30 juillet, crise douloureuse violente dans la région lombaire et au creux épigastrique, suivie le lendemain d'un *ictère franc généralisé*, intense, cholurique. Urines vertes renfermant des pigments biliaires. Selles jaunes hypercolorées. Cette poussée d'ictère est d'une durée éphémère. La jaunisse disparaît dans l'après-midi. Le lendemain, urines de coloration normale ne renfermant plus de pigments, mais seulement de l'urobiline. La réaction de Hay est négative.

Deux crises semblables dans la nuit du 10 au 11 août et le 16 août, d'une durée très courte. L'ictère apparaît soudainement et disparaît la première fois le lendemain, la deuxième fois le surlendemain.

Le 11 août, les selles sont pléiochromiques, mais après la crise du 16, les selles sont décolorées le 17 et la matinée du 18.

Le 10 août, Numération globulaire: G. R.: 4.020.000, G. B.: 5.000. Hémoglobine: 80 %.

Aucune crise depuis le 16 août. Apparence d'une santé normale. L'enfant se promène sans fatigue. L'appétit est excellent. Il existe toujours un léger subictère des conjonctions et une hypertrophie de la rate. Le 20 septembre, son pôle inférieur descend dans l'abdomen à 4 centimètres du rebord costal, matité verticale : 9 à 10 centimètres.

---

## OBSERVATION X

### (*MM. P.E. WEILL, POLLET, LEVY et FLANDRIN*)

En..., 47 ans, voyageur de commerce, vient pour faiblesse générale et perte des forces. Début il y a un an. Quelques

troubles digestifs avec diarrhées. Pas de fièvre. Le 10 octobre un brusque malaise avec vertiges, syncope, bourdonnements d'oreilles nécessite la cessation du travail.

Les jours suivants, la faiblesse s'accentue; le malade a de la dyspnée d'effort et doit s'aliter. Anorexie absolue, sans autres troubles digestifs. Pas de troubles pulmonaires. Perte des facultés génésiques. La marche est impossible, le malade titube. Amaigrissement considérable: perte de 9 kg. en trois mois. Depuis deux ans, présente des *gingivoragies* en se brossant les dents.

Antécédents personnels. — Rhumatisme articulaire aigu depuis 20 ans, survenant par crises, la dernière il y a un an. Blennoragie à 19 ans. Pas de chancre. Petit éthylisme. Marié, a trois enfants bien portants, femme bien portante.

Examen. — Malade très pâle avec teinte subictérique. Muqueuses décolorées avec subictère. Gros œdème malléolaire. Rien d'anormal aux poumons. Cœur sain : pression 11,5-6,5. *Anorexie absolue. Langue dépapillée.* Dents saines. Pas de diarrhée. Rate non perceptible. Foie normal. Rien dans les urines.

Système nerveux normal (Motilité, sensibilité, réflexes).

Examen du sang, le 20 janvier: Glycémie: 1,71; Cholestérine: 1,46; Wassermann et Hecht négatifs. Temps de saignement: 8'. 18'7". Coagulation: début en 9', fin en 13'. Sédimentation d'un quart, pas de rétraction du caillot. Sérum jaune.

*Glob. rouges*: 900.000, Hém.: 20; V. G.: 1,1; G. B.: 1.000, Hématoblastes: 60.000, Poly: 30, Eosi: 4, Mono: 32, Lympho: 26, Métamyelo neutro: 3. Myelo neutro: 5. Cinq mégaloblastes pour 100 leucocytes.

Poids: 70 kg. 400. Urée du sang: 0,55.

On prescrit une injection de 5 unités d'endopancrine par jour avant le repas de midi.

27. janvier. — L'état général s'est amélioré. Bon appétit. Poids: 72 kg. 800. Le 20, transfusion de 200 cc., suivie d'une réaction fébrile pendant trois jours.

Le 24, G. R.: 1.300.000, Hém.: 30, V. G.: 1,15, G. B.: 8.600, Poly: 76, Eosi: 5, Mono: 12, Lympho: 4, Myelo neutro: 3. Quatre mégaloblastes, deux normoblastes pour 100 leucocytes. *Anisocytose. Poïkilocytose.* Pas de basophilie. *Hématies surcolorées.*

Le 2 février, G. R.: 1.600.000, Hém.: 35, V. G.: 1,09, G. B.: 300. Deuxième tranfusion de 300 cc. (groupe IV). Fièvre le lendemain d'une durée de trois jours. 73 kg. 500.

Le 8, G. R.: 1.500.000, Hém.: 30, V. G.: 1, G. B.: 3.000, Poly: 47, Eosi: 10, Mono: 21, Lympho: 20, Myelo neutro: 2. Un normoblaste pour 100 leucocytes.

Le 18, troisième transfusion de 300 cc. du groupe IV. Légère élévation de température le lendemain d'une durée de 48 heures.

Le 22, G. R.: 1.950.000. On cesse l'endopancrine le 24 février. On donne 200 gr. de foie par jour.

Le 2 mars, 73 kg. G. R.: 2.250.000, Hém.: 45, V. G.: 1, G. B.: 5.400, Poly: 51, Eosi: 18, Mono: 28, Lympho: 3. Un mégaloblaste pour 100 leucocytes. Anisocytose, poïkilocytose. Bon état général, bon appétit, aucun trouble.

Le 9, poids: 75 kg. 400, G. R.: 2.750.000, Hém.: 60, V. G.: 1,09, G. B.: 5.900.000, Poly: 60, Eosi: 20, Baso: 1, Mono: 13, Lympho: 6. Pas d'hématies nucléées. Lésions anémiques moins marquées.

Le 11, quatrième transfusion de 200 cc., groupe IV, sans réactions fébriles consécutives.

Le 15, G. R.: 2.300.000, Hém.: 45, V. G.: 0,97, G. B.: 4.700, Poly: 58, Eosi: 18, Baso: 1, Mono: 17, Lympho: 6. Pas d'hématies nucléées. Poids: 73 kg. 700. Le malade se sent bien.

Le 23, G. R.: 2.550.000, Hém.: 55, V. G.: 1, G. B.: 4.000, Poids: 74 kg. 300.

Le 29, 74 kg. 650. G. R.: 2.660.000, Hém.: 60, V. G.: 1,12, G. B.: 4.200, Poly: 56, Eosi: 16, Baso: 1, Mono: 22, Lympho: 5 Lésions anémiques légères mais persistantes.

Le 1er avril, on redonne, outre le foie, 10 unités d'insuline par jour en deux injections.

Le 5, G. R.: 3.000.000, Hém.: 60, V. G.: 1, Poids: 76 kg. 400.

Le 14, G. R.: 2.800.000, Hém.: 65, V. G.: 1,15, G. B.: 3.800, Poly: 56, Eosi: 13, Mono: 18, Lympho: 13.

Le 23, G. R.: 3.050.000, Hém.: 65, V. G.: 1,08, G. B.: 5.300, Poly: 68, Eosi: 13, Baso: 2, Mono: 9, Lympho: 8. Le malade a présenté une poussée d'urticaire qu'il attribue à une ingestion de saucisson.

Le 23, poids: 77 kg. 500.

Le 1er mai, le malade fait sa première sortie et ne rentre pas fatigué.

Le 2, G. R.: 3.200.000, Hém.: 70, V. G.: 1,09, G. B.: 4.000. Poids: 77 kg. 700.

Le 9. G. R.: 3.600.000, Hém.: 75, V. G.: 1,04, G. B.: 4.000, Poly: 59, Eosi: 21, Mono: 10, Lympho: 10. Excellent état général. Poids: 78 kg. 400.

Le 16 mai, glycémie: 1 gr. 21, G. R.: 3.950.000, Hém.: 80, V. G.: 1, G. B.: 5.200, Poly: 68, Eosi: 12, Mono: 13, Lympho: 7, Poids: 79 kg. 500.

Le 23, G. R.: 4.150.000, Hém.: 85, V. G.: 1, G. B.: 7.700, Poly: 60, Eosi: 21, Mono: 17, Lympho: 2.

Le malade sort le 24 et continue son traitement. Il est en parfait état, ne présente aucun trouble. L'appétit et la digestion sont parfaits. Le teint est plutôt plus coloré que la normale.

Revu le 7 juin en parfait état. Poids: 81 kg. G. R.: 4.200.000, Hém.: 90, V. G.: 1,07, G. B.: 6.700, Poly: 64. Eosi: 12, Mono: 15. Grand mono: 3, Lympho: 6.

Le 26, poids: 84 kg., G. R.: 4.000.000, Hém.: 90, G. B.: 5.900, Poly: 55, Eosi: 7, Mono: 75, Grands mono: 7, Lympho: 6.

Revu le 10 octobre, le malade a cessé le foie et a repris son travail assez fatigant de commis voyageur. — G. R.: 3.900.000, Hém.: 85, G. B.: 4.200, Poly: 54, Eosi: 8, Mono: 33, Grands Mono: 3, Lympho: 2.

Le 29 novembre, poids: 88 kg. 500, G. R.: 3.900.000, Hém.: 85, G. B.: 5.900, Poly: 60. Eosi: 4, Mono: 33, Lympho: 3.

Le 31 janvier, revu en parfait état. Poids: 91 kg. G. R.: 4.050.000, Hém.: 95, V. G.: 1,12, G. B.: 5.600. Se plaint seulement de quelques troubles digestifs.

On rationne le malade qui mange trop et on lui prescrit de nouveau le traitement au foie trois fois par semaine.

---

## OBSERVATION XI

### (*MM. P.E. WEILL, POLLET, LEVY et FLANDRIN*)

Ja..., 56 ans, banquier, malade depuis six mois.

En mai 1926, troubles digestifs marqués, douleur dans l'hypocondre gauche, diarrhées dysentériformes, selles sanglantes. Amaigrissement, fatigue, anorexie. Côlon sigmoïde douloureux. Rien dans les urines et aux divers appareils. *Hecht positif*. Le malade aurait eu un *chancre vingt ans plus tôt.*

G. R.: 2.700.000, Hém.: 60, V. G.: 1,1, G. B.: 6.000. Pas d'inversion de la formule leucocytaire, avec 4 % d'éosinophiles

Les médecins ayant pensé à la possibilité d'un néoplasme digestif, une *laparotomie exploratrice* est pratiquée au cours de laquelle on dégage quelques adhérences intestinales.

Le malade, très choqué par l'intervention, fait un état confusionnel avec délire de persécution fixé sur son médecin et doit être isolé.

Vu par P. Emile Weill, le 12 novembre, qui pose le diagnostic d'anémie pernicieuse. Il a toujours de la diarrhée. *Pas de parasitisme intestinal.*

Le 18 novembre, G. R.: 1.300.000, Hém.: 40, V. G.: 1,5, G. B.: 6.000, Poly: 66, Eosi: 14, Baso: 1, Myelo neutro: 3, Myelo éosi : 1, Grand mono : 3, Lympho : 13, *Anisocytose, Poïkilocytose.*

Le 20, transfusion de 280 cc. de sang du groupe IV qui donne un léger urticaire pendant une demi heure.

Le 27, malade nettement amélioré. G. R.: 1.768.800, Hém. 45, V. G.: 1,27, G. B.: 6.400.

Le 1er décembre, G. R.: 1.976.000, Hém.: 50, V. G.: 1,26, G. B.: 6.800, Poly: 43, Eosi: 3, Myelo neutro: 6, Grands mono: 5, Mono: 29, Lympho: 14. Une hématie nucléée pour 100 leucocytes.

Le 5 décembre, transfusion de 200 cc. du groupe III, bien tolérée, mais urticaire pendant deux heures.

Le 13, le malade a présenté depuis plusieurs jours des douleurs à type de coliques hépatiques sans ictère; il se sent fatigué. G. R.: 1.580.000, Hém.: 45, V. G.: 1,4, G. B.: 4.500.

A partir du 16, le malade reçoit une injection quotidienne de 5 unités d'insuline et absorbe 200 gr. de foie de veau. N'a plus eu de crises douloureuses.

Le 21, G. R.: 2.012.000, Hém.: 60, V. G.: 1,49, G. B.: 5.800, Poly: 44, Eosi: 5, Baso: 1, Métamyelo neutro: 3, Mono : 36, Lympho : 9. Un normoblaste pour pour 100 leucocytes.

Le 30, le malade se sent très amélioré et a bien meilleure mine. G. R.: 2.644.000, Hém.: 60, V. G.: 1,13, G. B.: 4.800. Poly: 68, Eosi: 4, Baso: 1, Métamyelo neutro: 3, Grands mono: 3, Mono: 18, Lympho: 3.

Le 10 janvier 1927, le malade est transformé: Bon état général. G. R.: 3.490.000, Hém.: 70, V. G.: 1, G. B.: 4.400.

Le 21, excellent état général. Le malade se lève. Facies congestif. G. R.: 3.760.000, Hém.: 75, V. G.: 0,99, G. B.: 8.000, Poly: 74, Eosi: 4, Métamyelo neutro: 2 Mono: 13, Lympho: 7. Le malade cesse de sa propre autorité le traitement insulinique.

Le 3 février. G. R.: 3.771.000, Hém.: 80, V. G.: 1,06, G. B.: 9.000, Poly: 64, Eosi: 3, Métamyelo neutro: 6, Mono: 18, Lympho: 9.

Le 21, on reprend le traitement insulinique avec le foie non interrompu. G. R.: 4.200.000, Hém.: 95, V. G.: 1,13, G. B.: 7.200.

Le 3 mars, on suspend l'insuline et on maintient le foie. 720 unités d'insuline ont été administrées depuis le début. G. R.: 4.392.000, Hém.: 95, V. G.: 1,08, G. B.: 6.600, Poly: 70, Eosi: 2. Métamyelo neutro: 5, Mono: 20, Lympho: 3. Il n'y a plus d'anisocytose, ni de poïkilocytose.

Même examen le 10 mars. Départ du malade pour le Midi.

Revu le 26 mai au retour de deux mois d'absence, le malade a continué son traitement par le foie sans insuline. Il a repris depuis quelques jours ses occupations et et se fatigue un peu. Bon état général. G. R.: 3.780.000, Hém.: 90, V. G.: 1,19, G. B.: 5.400, Poly: 64, Eosi: 12, Métamyelo neutro: 4, Mono: 15, Lympho: 5.

Le 11 juin, G. R.: 3.817.000, Hém.: 85, V. G.: 1,06, G. B.: 6.600, Poly: 61, Eosi: 13, Baso: 1, Métamyelo neutro: 4, Mono: 18, Lympho: 3.

Le malade revu en septembre 1926, retour d'une cure à Brides-les-Bains, est en bon état. Il a continué le foie.

G. R.: 4.560.000, Hém.: 80, V. G.: 0,89, G. B.: 10.800, Poly: 53, Eosi: 28, Méta-neutro: 2, Mono: 13, Grands mono: 0,5, Lympho: 5,5.

Le 15 octobre, est en bon état, a cessé le foie depuis un mois. G. R.: 4.470.000, Hém.: 90, V. G.: 1, G. B.: 7.100, Poly: 31, Eosi: 43, Baso: 0,5, Mono: 22, Grands mono: 2, Lympho: 1, Myelo neutro: 0,5.

Le 15 décembre, le malade a bon aspect, il a cessé le foie depuis un mois et se sent un peu fatigué. — G. R.: 3.500.000, Hém.: 80, V. G.: 1,14, G. B.: 5.400, Poly: 28, Eosi: 32, Mono: 34, Lympho: 6. Anisocytose légère.

## OBSERVATION XII

## *(M. ARNAULT TZANCK)*

Mme Beru..., âgée de quarante-sept ans, est entrée le 11 mai 1925 dans le service du professeur Hartmann, salle Notre-Dame, à l'Hôtel-Dieu, avec le diagnostic de néoplasme de l'estomac.

Depuis plusieurs mois, elle présentait un affaiblissement, une anorexie et un amaigrissement progressifs. Vomissements continuels, essoufflement au moindre effort, anémie extrême.

L'examen pratiqué à son entrée, révèle des douleurs dans la région épigastrique, mais point de tumeur. Le chimisme gastrique, étudié après injection d'histamine, révèle de l'*achlorhydrie* et de l'*apepsie*.

La température oscille entre 38° et 39°, le pouls est à 100.

L'examen du sang indique une anémie aux environs de *un million de globules rouges*. Le poids est de 44 kg. au lieu de 55.

L'état de faiblesse de la malade est tel que malgré une radiographie qui semble indiquer une lésion organique de l'estomac, la malade est passée en médecine dans le service de M. le professeur Gilbert, salle Sainte-Madeleine, au lit n° 17, où, en raison des signes d'anémie grave (éblouissements, vertiges, bourdonnements d'oreille, impossibilité de s'asseoir dans son lit), une transfusion d'urgence est pratiquée le jour même, le 22 mai 1925.

Sous l'influence d'une injection de 250 grammes de sang pur (qui donne lieu à un petit frisson durant une vingtaine de minutes), la malade est littéralement transformée, les troubles fonctionnels disparaissent, la malade peut s'asseoir dans son lit, s'alimenter.

L'examen du sang pratiqué le lendemain confirme l'hypothèse d'une anémie progressive.

Globules rouges: 1.480.000, Hémog.: 40 %, *anisocytose*, *polychromatophilie*, présence de *mégaloblastes*, hématoblastes très diminués.

A partir de cette date, la malade reçoit tous les huit à dix jours une petite transfusion de 200 grammes environ, toujours parfaitement supportée.

Le 21 décembre 1925, le chiffre des globules rouges est passé à 2.360.000 et l'hémoglobine à 85 %. Les éléments anormaux du sang ne sont plus retrouvés. La malade se lève, reprend progressivement son travail. Elle revient tous les quinze jours dans le service, avec son mari (du groupe IV, comme elle) en vue d'une transfusion, après quoi elle rentre chez elle dans l'après-midi.

Le 6 mars 1926, le chiffre globulaire est à 2.880.000 et l'hémoglobine à 80 %.

A ce moment, la malade est soumise à un traitement par les rayons ultra-violets. Sous l'influence de cette médica-

tion, la malade semble s'affaiblir rapidement et la numération sanguine indique à nouveau un fléchissemnt appréciable. G. R.: 2.100.000, Hém.: 70 %.

Le 21 juillet 1926, il faut recourir à plusieurs transfusions plus énergiques pour la ramener à un chiffre voisin de 3.000.000. Cependant, malgré l'amélioration surprenante de l'état général, la malade ne dépasse jamais ce dernier chiffre. C'est ainsi que le 2 mars 1927, une numération sanguine plus complète donne les résultats suivants:

Hém.: 85 %; G. R.: 2.900.000; G. B.: 5.700; Poly neutro: 43, éosino: 7; grands mono: 2; moyens: 16; lympho: 3; formes anormales 0,8 %.

Malheureusement, les dernières transfusions déterminent des réactions vives et l'on est obligé de renoncer à ce traitment.

Au mois d'août 1927, la malade passe ses vacances au grand soleil et note comme lors des rayons ultra-violets un affaiblissement rapide. C'est à ce moment qu'elle est soumise à la médication de Whipple.

Sous l'influence du foie frais, on assiste à une amélioration très rapide. Fait important, *la méthode de Whipple permet de dépasser du premier coup le chiffre de trois millions de globules rouges.*

Le 3 novembre 1927, c'est-à-dire vingt jours après le début du traitement nouveau, l'examen du sang donne les résultats suivants:

Hém.: 75 %; G. R.: 4.800.000; G. B.: 8. 000; Poly neutro: 48; éosino: 6; moyens: 11; lympho: 5; plaquettes: + +; formes anormales: 0.

Le 24 novembre la malade présentait même, comme cela est si fréquemment signalé, une polyglobulie passagère: Hém.: 80 %; G. R.: 5.520.000; G. B.: 18.000; poly neutro: 55; éosino: 1; grands mono: 19; moyens: 11; lympho: 14; plaquettes: + +. Pas de formes anormales.

A partir de ce moment, la malade va s'équilibrer avec la formule suivante: Hém.: 80 %; G. R.: 4.480.000.

Son poids est devenu stationnaire aux environs de 55 kg. 500.

Elle a regagné près de 12 kilogrammes depuis le début de sa maladie.

En décembre 1927, la malade présente un ictère franc légèrement fébrile avec décoloration des matières à la suite duquel elle revient nous trouver très affaiblie au début de mars 1928.

A ce moment, n'osant, en raison de l'ictère récent, la remettre au traitement par le foie frais, nous nous décidons à la soumettre au traitement par les extraits hépatiques préparés selon la technique indiquée par Cohn, par M. A. Rolland.

Sous l'influence de ce traitement, l'état général s'améliore à nouveau; la formule sanguine reste à peu près ce qu'elle était lors du traitement par le foie frais : Hém.: 75 %; G. R.: 4.420.000; le poids se maintient à 55 kg. 500.

---

## OBSERVATION XIII

## *(MM. RAVAUT, VINCENT et PAUFIQUE)*

V..., 67 ans, entre dans le service le 31 décembre 1927, avec des signes d'anémie très accusée. Il est dans un état lamentable, extrêmement faible, subdélirant, répondant à peine à l'interrogatoire. A première vue, on a l'impression d'un néoplasique cachectique arrivé à la période ultime.

L'histoire de cette affection est à peu près la suivante: il s'agit d'un sujet qui n'a pas d'antécédents pathologiques

spéciaux, pas de spécificité, pas d'éthylisme, pas de paludisme. Pas d'intoxications. Pas d'affection hémorragique.

Cet homme vit seul, un peu abandonné, s'alimentant très mal, et a dû souvent souffrir de la faim.

Il y a 3 ans, la maladie aurait eu un premier épisode, caractérisé par de l'asthénie et un certain degré d'anémie, qui aurait duré près d'un an et se serait terminé par une amélioration et un retour à la normale.

L'épisode actuel évoluerait depuis 4 mois environ: peu à peu le malade a perdu ses forces, a présenté des céphalées avec vertiges, des douleurs dans la région épigastrique, avec anorexie, en même temps que s'installait et s'aggravait progressivement un syndrome anémique de plus en plus accusé.

A l'examen: Ce qui frappe évidemment chez ce malade, c'est l'anémie extrême, le teint de cadavre avec pâleur cireuse des téguments et décoloration absolue des muqueuses. Il ne présente pas d'hémorragie, pas de purpura.

Au niveau de l'appareil cardio-vasculaire: *souffle anémique intense* à la pointe, bruit de rouet jugulaire. Souffle oculaire très accusé. Tension artérielle: 95 %.

Au niveau de l'abdomen, on recherche avec soin les signes d'un néoplasme. On ne perçoit rien d'anormal. Le toucher rectal est négatif.

Appareil pleuro-pulmonaire: rien à signaler. Système nerveux: (le malade a été examiné par le docteur Devic). Tous les réflexes sont normaux, sauf les achilléens qui sont très diminués.

On note, en outre, l'existence de troubles psychiques intenses: phénomènes d'agitation avec cris, délire et par moment idée de persécution (le malade croit qu'on va le voler, lui enlever des aliments). Le malade a été isolé pendant le premier mois de son séjour à l'hôpital.

Urines: ni sucre, ni albumine. Maillard: 7,7.

Examens spéciaux :

1° *Examen hématologique* (6-1-1928).

Numération globulaire :

| | |
|---|---|
| *Globules rouges* ..... | 883.500 |
| Globules blancs ..... | 6.125 |
| Taux de l'émoglobine ..... | 30 % |
| Valeur globulaire ..... | 1,7 |

Formule leucocytaire :

| | |
|---|---|
| Poly-neutro ..... | 55 % |
| Poly-éosino ..... | 3 % |
| Poly-baso ..... | 0 |
| Lymphocytes ..... | 25 % |
| Moyens mono ..... | 3 % |
| Grands mono ..... | 4 % |
| Transition ..... | 1 % |
| Globules nuclées ..... | 3 % |

2° *Examen des selles*: La réaction de Weber n'a pas été faite, car on a commencé le traitement par le foie de veau dès l'entrée du malade.

Recherche des parasites (docteur Morenas): présence d'œufs de trichocéphale assez abondants.

3° Réaction de Wassermann dans le sang: négative.

4° Chimisme gastrique (4-1-1928) :

A jeûn :

HCl libre: néant
Acides de fermentation : néant
Acidité totale en HCl 0/00 : 0,75
Acide lactique : néant.

Après repas d'épreuve :

*HCl libre: néant*
Acides de fermentation : néant

Acidité totale en HCl 0/00 : 0,60
Acide lactique : néant.

5° *Examen oculaire*: Le malade est aveugle depuis de longues années. Il présente une double subluxation du cristallin en arrière, avec cataracte secondaire. L'examen du fond d'œil est impossible.

Depuis son entrée, le malade a été soumis à la méthode de Whipple, *à l'exclusion de toute autre thérapeutique* antianémique, et de tout régime alimentaire spécial. On a simplement ajouté au régime ordinaire de la salle 200 gr. de foie de veau, d'abord cru, les premiers jours, puis très légèrement cuit, passé pendant deux minutes dans du beurre noir bouillant.

Il a été, en outre, soumis pendant trois jours au traitement par le *thymol* (0,75 par jour) et un examen des selles pratiqué vingt jours après, a montré la disparition des œufs de tricocéphale.

L'amélioration du malade a été véritablement stupéfiante: en dehors des résultats sur la formule sanguine que nous indiquons plus loin, on a noté tout d'abord la réapparition rapide de l'appétit Le malade a très bien supporté l'ingestion du foie de veau, dont la dose a même pu être portée *à* 400 *grammes* au bout d'un mois, et il le réclamait chaque jour avec impatience.

En même temps, l'état général se modifiait rapidement, les forces revenaient, en même temps que la peau et les muqueuses reprenaient une coloration normale. Les troubles physiques ont complètement disparu. L'examen de l'appareil cardio-vasculaire montre la disparition des souffles anémiques. La tension artérielle est de 130-90. Les réflexes tendineux sont normaux.

Le malade a été présenté à la Société Médicale des Hôpitaux le 20 mars 1928: il présentait un état général excellent, un teint fleuri, et peut être considéré actuellement comme guéri.

On continue naturellement la méthode de Whipple, à la dose de 200 grammes par jour.

On a pratiqué depuis le début deux nouveaux examens hématologiques.

Le 23-1-1928. — Numération globulaire:

| | |
|---|---|
| *Globules rouges* ..... | 2.970.000 |
| Globules blancs ..... | 9.300 |
| Dosage de l'émoglobine .... | 65 % |

Le 1-3-1928. — Numération globulaire :

| | |
|---|---|
| *Globules rouges* ..... | 4.443.000 |
| Globules blancs ..... | 9.800 |
| Taux de l'émoglobine ..... | 100 % |
| Valeur globulaire ..... | 1,3 |

Formule leucocytaire :

| | |
|---|---|
| Poly neutro ..... | 53 % |
| Poly éosino ..... | 18 % |
| Poly baso ..... | 1 % |
| Lymphocytes ..... | 9 % |
| Moyens mono ..... | 13 % |
| Grands mono ..... | 6 % |

Pas de myelocytes. Pas d'hématies nucluéés. Les globules rouges sont normaux comme dimensions, forme et affinités tinctoriales.

---

## OBSERVATION XIV

### *(MM O. CROUZON, Pierre MATHIEU et Gilbert DREYFUS)*

M. Rig., 44 ans, vient le 17 février pour troubles de la démarche.

Phénomènes digestifs (appétit capricieux, digestions lentes avec ballonnement après les repas) datant de neuf mois. Depuis le même temps, fatigue croissante l'ayant obligé à cesser tout travail.

Au début de novembre 1926, en descendant un escalier: sensation de faiblesse subite dans les membres inférieurs, la chute est évitée à grand peine.

Depuis, démarche de plus en plus troublée. Le malade a l'impression que ses genoux sont ankylosés.

Examen clinique (février 1927).

*Aspect général.* — Sujet amaigri, anhélant d'une pâleur cireuse.

Motilité des membres inférieurs; marche ébrieuse, cérébello spasmodique.

L'étude des mouvements passifs montre une contracture nette prédominant à droite; la force segmentaire de flexion est très diminuée par rapport à celle d'extension.

Les troubles de la coordination sont discrets: dysmétrie légère au niveau du membre inférieur droit.

*Réflexes*: Hyperréflectivité tendineuse marquée. Les deux rotuliens et les deux achilléens sont polycinétiques ; la percussion du tendon rotulien provoque une réponse controlatérale; il existe une trépidation épileptoïde bilatérale du pied; les réflexes des adducteurs et le réflexe médio-pubien sont exagérés.

Babinski bilatéral.

Les réflexes cutanés abdominaux et crémastériens ne sont pas abolis.

*Sensibilité*: Depuis le mois de décembre, sensations dysésthésiques : fourmillements à la plante des pieds et au bord des doigts.

Sensibilité profonde: perte relative du sens des positions, vibrations du diaposon mal perçues.

*Membres supérieurs*: Légère maladresse

*Troubles sensoriels*: Troubles mal précisés de la fonction gustative.

Ni troubles sphinctériens, ni troubles trophiques. Colonne vertébrale cliniquement et radiologiquement normale.

*Ponction lombaire*: Aspect du liquide céphalo-rachidien : clair; Albumine: 0,45. Nombre de cellules par mm³: 1,4. Benjoin: 000.000.220.000.000, Calmette-Massol: H⁸; Bordet Wassermann: H ⁸; Targowla: négatif.

*Appareil digestif et examen somatique*: Anorexie, haleine fétide, constipation opiniâtre, nausées.

Toucher rectal: négatif.

Pas de sang, ni de parasites intestinaux à l'examen des selles.

Foie lisse et régulier, déborde les fausses côtes de quatre travers de doigt. Splénomégalie modérée, pas d'adénopathies. Paroi abdominale flasque, l'estomac clapote jusqu'au pubis. Aucune image anormale gastrique ni colique à l'examen *radioscopique* et *radiographique*.

Tension artérielle à 12 1/2, 18 1/2 (auscultatoire). Pas d'albuminurie.

Examen *laryngoscopique*: pas de lésion organique du larynx, pâleur de la muqueuse.

Wassermann et Hecht négatifs dans le sang.

*Formule sanguine*. — Hématies: 1.747.500, Leucocytes: 5.800, Polynucléaires neutrophiles: 45 %, P. basophiles : 1, P. éosinophiles: 3,5, Myelocytes neutrophiles: 1,5, Grands mononucléaires : 0,5. Moyens lymphocytes : 1 w. 5,. Petits lymphocytes: 35,5. Poïkilocytose et anisocytose légères. — Tendance à la poly-chromatophilie. Pas d'hématies nucléées.

Il s'agit en un mot d'une *Anémie pernicieuse avec réaction hypoplastique.*

### Evolution

Pendant les premiers temps du séjour, la démarche devient de plus en plus difficile, une ulcération de la cornée se déclare, des troubles mentaux sous forme de *délire de persécution* apparaissent.

On met en œuvre la Méthode de Whipple, on donne du foie, auquel on ajoute du protoxalate de fer et on fait dix piqûres d'extrait hépatique.

Quinze jours après, les troubles psychiques sont amendés. Le malade quitte l'hôpital et continue à prendre chaque soir 250 grammes de foie de veau bouilli, en absorbant à la fois la viande et le bouillon à l'exclusion de tout autre traitement. A ce moment, l'anémie est à 1.950.000 globules rouges.

L'amélioration qui a suivi est si manifeste que M. Rig... est devenu méconnaissable.

L'asthénie a disparu. L'appétit est excellent. La courbe pondérale a dépassé 7 kg. Le teint est coloré, les muqueuses d'apparence normale. L'hépatomégalie a rétrocédé ; la tension est à 14,9. De lui-même, M. Rig... a restreint sa suralimentation hépatique à 200 gr. de foie tous les deux jours.

Les formules hématologiques sont les suivantes :

Le 28 mars: Hématies: 2.172.000, Leucocytes: 5.700.
Le 20 avril : Hématies: 2.790.000, Leucocytes: 4.900.
Le 15 mai : Hématies: 3.320.000, Leucocytes: 5.100.
Le 24 juin : Hématies: 4.800.000, Leucocytes: 5.700.

Taux de l'hémoglobine : 0,85.

A l'heure actuelle, on peut considérer P. Rig... comme pratiquement guéri de son anémie.

Au point de vue neurologique, les troubles fonctionnels sont très améliorés; Rig... marche à peu près correctement et peut vaquer à ses occupations; seul persiste un certain degré de raideur des genoux. Objectivement, la contracture musculaire, le polycinétisme des réflexes tendineux, le signe de Babinski bilatéral existent encore, témoins indélébiles de la dégénérescence médullaire.

## CHAPITRE CINQUIÈME

### Résultats fournis par la Documentation Etrangère

La littérature étrangère sur la question qui nous intéresse est particulièrement abondante, surtout si l'on tient compte de la date récente à laquelle a débuté la Méthode de Whipple. Nous ne saurions donc prétendre la parcourir et la reproduire toute entière. Nous nous contenterons de donner un aperçu général sur ce qui a été publié dans différents pays.

C'est évidemment en Amérique que la question a été le mieux étudiée; de nombreux auteurs y ont contribué; mais Minot, Murphy et Cohn ont une avance considérable sur tous les autres. Leur statistique porte sur 150 malades; 125 ont suivi un régime riche en foie pendant un temps variant de 3 mois à 3 ans 1/2. Au cours des 6 derniers mois, Cohn ayant réussi à isoler du foie de bœuf un extrait qui contient le principe actif de la glande, celui-ci fut administré aux 25 malades restants pendant un temps qui a varié de 2 semaines à 3 mois.

« L'état de chacun des 150 malades atteints d'anémie pernicieuse, traités par la méthode de Whipple a été net-

tement amélioré. Ils sont tous vivants, sauf quatre, dont aucun n'est mort avec une anémie sévère; la cause de la mort ayant été un traumatisme accidentel, une thrombose cérébrale et des infections. Non seulement chacun de ces patients, ou presque, a réagi promptement au traitement; mais, de plus, lorsqu'ils ont continué d'une manière satisfaisante à observer les prescriptions, le nombre de leurs globules rouges est resté dans presque tous les cas, au-dessus de 4,5 millions par millimètre cube. Les conséquences définitives de ce traitement par le foie ou par l'extrait de foie, associé à un régime convenable ne pourront être déterminées que dans l'avenir. Mais il a déjà été démontré que les résultats de ce traitement se font sentir plus de quelques mois.

De fortes doses de foie font augmenter de façon marquée et avec une régularité extraordinaire, quoique assez temporairement, le nombre des globules rouges jeunes (globules rouges réticulés ou réticulocytes). La multiplication de ceux-ci se manifeste avant que les globules avec une vitesse ou atteignent un niveau toujours à peu près le même, que le traitement ait commencé au cours d'une première atteinte ou d'une rechute. Voici maintenant les chiffres donnant la vitesse de l'augmentation des globules pour 108 des 125 malades qui ont été traités par l'administration de foie et d'un régime approprié et dont le nombre des globules rouges était inférieur à 2,7 millions au début du traitement: Le nombre moyen des globules rouges étant, avant le traitement, de 1,5 millions, au bout d'un mois de régime, il atteignait 3,36 millions, au bout de deux mois, 4,25 millions et entre le 1er et le 6e mois, 4,65 millions. L'augmentation de l'hémoglobine n'a pas empêché l'index calorimétrique de baisser souvent au-dessous de la normale, lorsque le nombre

des globules rouges dépassait 4 millions. Le diamètre moyen des érythrocytes est devenu d'ordinaire normal, parfois même inférieur à la normale. Les plaquettes ont augmenté rapidement, au fur et à mesure que les globules rouges jeunes arrivaient dans le torrent circulatoire. En même temps, les leucocytes étaient favorablement influencés. L'excès de pigments biliaires du plasma a diminué assez vite pour que, au bout de trois semaines, l'index calorimétrique du plasma soit redevenu normal.

Le nombre des globules rouges de 119 sur 125 malades traités par l'administration de foie a dépassé 4 millions. Chez les 6 malades restants, ce nombre a augmenté de plus de 2 millions et n'a pas diminué d'une manière appréciable. Lorsque les globules rouges ont atteint leur maximum, il se manifeste quelquefois un abaissement temporaire au-dessous de 4 millions. Pareil fait a été observé dans 15 % des cas environ. Cette diminution était presque toujours associée à une négligence partielle ou complète du traitement. C'est donc soit une insuffisance du traitement, soit une complication, tel qu'un *processus infectieux* (Voir plus haut observation de MM. Benhamon, Jude et Gille et celle de MM. Etienne Bernard et Desbucquois), ou une cirrhose du foie qui fait baisser le nombre des érythrocytes ou qui l'empêche de s'élever aussi vite qu'on aurait pu l'espérer.

rouges aient commencé à s'élever. Ceux-ci augmentent

Les quelques patients dont le chiffre des globules rouges n'a pas atteint 4 millions comme ceux qui ont bénéficié d'une manière anormalement lente du traitement ou bien n'avaient pas suivi le régime correctement, ou bien présentaient quelques complications. Dans deux

cas, il fallut plus de six semaines, après le début du régime, pour que le nombre des érythrocytes commençât à augmenter. L'un de ces deux malades à réaction lente avait eu plusieurs transfusions de sang qui avaient probablement lésé la moelle osseuse.

A la fin d'une année, la moyenne des globules rouges pour les 60 malades qui ont été soignés pendant ce temps-là, était de 4,52 millions; pour les 18 malades qui ont suivi le traitement pendant deux ans, la moyenne était de 4,65 millions. Trois malades seulement ont suivi le traitement pendant trois années ou davantage et leur moyenne était 4,81 millions de globules rouges. A n'importe quel moment, à partir du troisième mois après le début du traitement, le nombre des érythrocytes de plus d'un tiers de l'ensemble des malades, y compris ceux qui suivaient insuffisamment le traitement, a été de plus de 5 millions, ce qui montre qu'une moyenne élevée a été obtenue d'une façon persistante.

Vingt-cinq cas ont été traités avec l'extrait actif de foie préparé par Cohn, extrait dépourvu de protéines, d'hydrate de carbone et de lipoïde. Les résultats obtenus ont montré que si l'une ou l'autre de ces méthodes thérapeutiques est convenablement appliquée, l'état de santé pratiquement de tous les malades s'améliore rapidement.

L'extrait actif de foie agit d'une façon apparamment spécifique, comme le fait le foie naturel. L'usage de cet extrait simplifie le traitement. Dans tous les cas, les malades doivent suivre un régime approprié et bien équilibré. »

Nous donnons ci-contre les schémas résumant les statistiques de Minot et Murphy au moment où elles ne

portaient que sur 90 cas, ils furent publiés dans le N° du 3 septembre 1927 du *Journal of the American Médical Association.*

Kœssler et Maurer qui font de l'anémie pernicieuse une maladie par carence, apportent une série assez importante de cas. Ils ont traité quarante-deux malades par un régime riche en vitamines et en calories (ce régime est indiqué en détail plus haut) pendant une période allant de six mois à deux ans. 90 % au moins des malades étaient gravement atteints, ce qui frappe les auteurs, c'est que les sujets atteints d'anémie pernicieuse peuvent continuer à marcher jusqu'à ce que le taux de l'hémoglobine ne soit parfois plus que de 20 % de la normale.

*Quantité initiale de globules rouges.* — Des quarante-deux malades:

10 ou 23,7 % avaient au début de 550.000 à 1 million de globules rouges;

13 ou 30,9 % avaient au début de 1 million à 1.500.000 globules rouges;

8 ou 19 % avaient au début de 1 million 500.000 à 3 millions de globules rouges;

11 ou 26,2 % avaient au début trois millions ou plus de globules rouges.

*Durée de la maladie.* — La plupart étaient malades depuis plusieurs années à quelques mois avant le début du traitement.

Un malade a eu des symptômes nets d'anémie pernicieuse depuis plus de 11 ans; un autre depuis plus de 5 ans; deux autres depuis plus de 4 ans; plusieurs autres depuis plus de 2 ans; un certain nombre étaient malades depuis un à deux ans avant leur entrée à l'hôpital

et étaient incapables de se rendre à leur travail, par suite de leur état de faiblesse extrême.

*Nombre de récidives.* — Plus de la moitié avaient eu plus d'une atteinte avant le début du traitement.

Sur 42 malades :

20 étaient atteints pour la première fois;
13 étaient atteints pour la deuxième fois;
4 étaient atteints pour la troisième fois;
4 étaient atteints pour la quatrième fois;
1 était atteint pour la cinquième fois.

Le pronostic immédiat est beaucoup plus grave chez les malades qui ont fait plusieurs rechutes.

*Durée du traitement.* — Un malade a suivi le traitement pendant plus de deux ans; un autre pendant plus de vingt mois; huit malades pendant un an à 18 mois; treize malades pendant 6 à 11 mois.

Tous les malades ont suivi le traitement dans un hôpital pendant au moins les deux premiers mois.

Il y a eu un seul décès brusque au cours d'une rémission, l'autopsie n'a pu être pratiquée, et la cause immédiate du décès reste ignorée.

Voici des tableaux résumant l'évolution hématologique de deux malades:

TABLEAU 1

| Date | Hémoglobine % | Erythrocytes | Index ictérique |
|---|---|---|---|
| 5- 5-27 ..... | 35 | 560.000 | 37,5 |
| 5- 9-27 ..... | 35 | 1.120.000 | — |
| 5-10-27 ..... | 35 | 1.200.000 | — |
| 5-18-27 ..... | 45 | 1.300.000 | — |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 5-23-27 ..... | 55 | 2.800.000 | 15,5 |
| 6- 9-27 ..... | 80 | 3.260.000 | — |
| 6-28-27 ..... | 85 | 4.040.000 | 12 |

Le tableau concerne Mathilde S..., malade qui était à sa première atteinte et ayant commencé le régime le 5 mai 1927.

| Date | Hémoglobine % | Erythrocytes |
|---|---|---|
| 3-4-26 ..... | 19 | 1.390.000 |
| 21-4-26 ..... | 25 (établisement du régime) | 1.120.000 |
| 29-4-26 ..... | 30 | 1.340.000 |
| 13-5-26 ..... | 38 | 1.450.000 |
| 28-5-26 ..... | 48 | 2.100.000 |

A partir de là, le malade s'améliora de façon continue et montra une formule sanguine normale en juillet 1926, qui s'est maintenue jusqu'à ce jour:

| | | |
|---|---|---|
| 20- 7-26 ..... | 80 | 4.010.000 |
| 4-11-26 ..... | 98 | 4.850.000 |
| 12-12-26 ..... | 95 | 4.680.000 |
| 31-12-26 ..... | 100 | 4.970.000 |

Ce tableau concerne J. J..., malade faisant sa quatrième rechute au moment du traitement.

Nous donnons plus loin deux observations complètes de Kœssler et Maurer, suivies d'une autre d'Edw. H. Mason de Montréal, celle-ci est particulièrement intéressante par ce fait qu'elle semble être la plus ancienne des observations publiées; le début du traitement remonte en effet au 16 février 1924. A la suite de celle-là, nous en donnons une d'Alfars et Secco qui se trouvent parmi les auteurs ayant le mieux étudié la Méthode de Whipple en Amérique latine. Il est absolument impos-

sible de passer en revue les statistiques des auteurs américains ayant utilisé l'opothérapie hépatique, tellement ce procédé de traitement est devenu courant dans le nouveau continent.

Si nous passons aux auteurs européens, par ordre chronologique, nous trouvons d'abord le professeur Lemaire, de Louvain, qui rapporta sept cas traités en 1927, il nous a semblé inutile de les rappeler ici, ces cas ayant été rapportés par plusieurs revues médicales et cette série d'anémies pernicieuses guéries par la Méthode de Whipple, devant être remplacée par un total de plus de cinquante cas, qui feront l'objet d'un rapport de M. Lambin au congrès de Montpellier de 1929.

En Allemagne, Seyderhelm est sans doute avec ses quarante cas publiés l'auteur qui a la plus grande expérience de la méthode, il a d'ailleurs fait un important rapport sur le régime de Minot et Murphy au congrès de Wiesbaden. Haussen (d'Oslo), Beckmann (de Greifswald), Simmel (d'Iéna), Rosenthal, Veil (d'Iéna), Schottmüller, Jungmann (de Berlin), Andlersberg (de Vienne), Naegeli (de Zurich), Morawitz (de Leipzig) prirent part à ce congrès qui se tint en avril 1928 et où furent étudiés le mode d'action du foie et des extraits hépatiques, la valeur comparative de ces derniers, les tests de guérison de l'anémie pernicieuse et où ces auteurs firent connaître leurs statistiques personnelles.

En Angleterre, on peut citer East, Guyn, Hurst, Phillips rapportait dernièrement l'observation d'une femme de soixante-huit ans atteinte d'anémie cryptogénétique. L'amélioration commence le jour même de la première ingestion de foie. L'auteur ne se dissimule pas que son impression est plutôt d'une rémission sur la durée de

laquelle l'avenir pourra seul décider. Il n'en reste pas moins que le régime de Whipple a été suivi d'une amélioration telle qu'on n'en rencontre guère chez les malades de cet âge.

Brewer, Wells et Fraser publient neuf observations d'anémie pernicieuse en rechute ou avant leur première rémission; le foie a été la seule thérapeutique. Cliniquement et hématologiquement, les résultats corroborent ceux de Minot et Murphy. Ils ont dix autres observations qui confirment cette impression, mais sont trop incomplètes pour figurer dans une statistique.

En Irlande, on trouve attachés à la question de l'opothérapie hépatique les noms de Moore et Dungan; au Canada celui de Jobin; en Australie celui d'Elliot; en Hollande ceux d'Elders et Heeres; en Italie ceux de Griva et de Moretti; en Suisse ceux d'Eisner, de Roch et Bickel; en Tchécoslovaquie celui de Tuscherer.

Cette simple énumération, forcément très incomplète, suffit cependant à montrer que dans presque tous les pays du monde, un bon nombre d'auteurs s'est occupé du traitement de Whipple; il est impossible d'étudier en détail ces innombrables travaux.

Nous avons cependant essayé dans notre bibliographie (avec le précieux concours de M. Lambin) de faire une liste aussi complète que possible des articles parus sur cette question; il y a inévitablement quelques lacunes; chaque jour amenant de nouvelles contributions à l'étude de ce traitement, on ne saurait avoir connaissance de toutes.

## Observations Etrangères

### OBSERVATION XV

### *(M. Edward H. MASON)*

Relation d'un cas traité par un régime riche en foie pendant environ quatre ans.

TABLEAU I

*Numérations globulaires et analyses du suc gastrique*

| | Numération globulaire par cent | | | An du suc gast. | | Observations |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1923 | Globules rouges | Globules blancs | Hemoglobine pour cent | H cl libre | Acidité totale | |
| 12-10 | 1.500.000 | 6.800 | 40 | 0 | 14 | Admission |
| 12-17 | 1.250.000 | 6.000 | 40 | ..... | | Gl. R. poïkilocytose et anisocytose marquées |
| 12-31 | .. ..... | | | ..... | .. | transfusion de 500 cc |
| 1924 | | | | | | |
| 1-5 | 1.140.000 | 3.300 | 35 | | | |
| 1-10 | 1.350.000 | 3.600 | 30 | | | |
| 1-11 | ..... | | | ..... | | transfusion de 500 cc |
| 1-12 | 1.480.000 | 1.800 | 47 | | | |
| 1-24 | 1.310.000 | 3.600 | 40 | | | |
| 2-2 | 1.130.000 | 1.400 | 32 | | | |
| 2-8 | 1.240.000 | 2.300 | 30 | ..... | | diarrhée |
| 2-14 | 900.000 | 2.400 | 19 | ..... | | ne peut absorber que très peu d'aliments |
| 2-16 | 880.000 | 2.200 | 20 | ..... .... | | *établ de la diète hépatique* 150 à 200 gr. par jour |
| 2-17 | 790.000 | 2.000 | ..... | ..... | | 98.500 plaquettes |
| 2-29 | 1.130.000 | 2.400 | 28 | ..... | | Diarrhée complètement arrêtée |
| 3-13 | 1.110.000 | 2 800 | 27 | ..... | | L'appétit est grandement amélioré |

| | Numération globulaire par cent | | | An du suc gast. | | Observations |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Globules rouges | Globules blancs | Hemoglobine pour cent | H cl libre | Acidité maxima pour cent | |
| 3-19 | 1.980.000 | 5.600 | 46 | 0 | 8 | 160.780 plaquettes |
| 3-27 | 2.900.000 | 6.000 | 62 | ..... | | |
| 4-4 | 3.440.000 | 6.800 | 65 | | | Métabolisme basal 6 o/o |
| 4-11 | 3.850.000 | 6.200 | 76 | | | Métabolisme basal 8 o/o |
| 4-18 | 4.200.000 | 7.200 | 79 | 0 | 10 | 237.500 plaquettes |
| 4-26 | 4 350.000 | 6.800 | 78 | ... ..... | | 225.000 plaquettes |
| 5-3 | 4.050.000 | 6.800 | 75 | ..... | | |
| 5-9 | 3.840.000 | 11.400 | 72 | | | Légère infection autour de l'ongle d'un orteil |
| 5-16 | 3.770.000 | 6.400 | 70 | ..... .. | | Plaquettes 240.000 |
| 5-21 | 3.650.000 | 6.400 | 71 | ..... | | 205.000 plaquettes |
| 6-5 | 3.360.000 | 6.200 | 71 | | | Il n'existe aucune cause connue de la chute globulaire si ce n'est une légère négligeance dans le régime. |
| 6-16 | 3.380.000 | 7.200 | 70 | | | |
| 6-24 | 3.150.000 | 6.800 | 69 | | | |
| 1925 | | | | | | |
| 1-25 | 4.760.000 | 7.200 | 85 | 0 | 8 | réadmission, métabolisme basal + 4 pour cent |
| 11-17 | 4.640.000 | 7.000 | 80 | 0 | 8 | réadmission |
| 11-19 | 4.200.000 | 4.500 | 89 | ..... .. | | index color 1,06 ; 170.000 plaquettes ; réaction Van den Bergh indirecte. o, unite 3. |
| 1926 | | | | | | |

| | Numération globulaire par cent | | | Acidité du suc gast. | | Observations |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Globules rouges | Globules blancs | Hemoglobine pour cent | H cl libre | Acidité maxima pour cent | |
| 5-17 | 4 130 000 | 4.400 | 65 | 0 | 8 | réadmission |
| 5-25 | ..... | ..... | ..... | ..... | ..... | Métabolisme basal + 4 % |
| 12-13 | 5.368 000 | 8.000 | 90 | ..... | ..... | réadmission |
| 1927 | | | | | | |
| 2-16 | ..... | ..... | ..... | 0 | 9 | réadmission métabolisme basal — 5 % |
| 3-3 | 4.400 000 | 5 300 | 88 | ..... | ..... | index color. 1 ; 210.000 plaquettes ; réaction de Van den Bergh indirecte o, unité 3 |
| 1928 | | | | | | |
| 1-11 | 4.390.000 | 6.040 | 89 | 0 | 38 | réadmission |
| 1-13 | 4.600.000 | 5 000 | 87 | ..... | ..... | index color. 0,95 ; 106 plaquettes. |

## OBSERVATION

Antécédents. — E. W. est une célibataire de 40 ans, admise au Royal Victoria Hospital le 10 décembre 1923, elle avait eu des rhumes de cerveau et de fréquents refroidissements au cours des neuf dernières années. En mai 1923, on lui arracha plusieurs dents. Cette extraction fut suivie d'une hémorragie moyenne et d'une pleurésie gauche. Une semaine plus tard se développait une pleurésie droite, qui fut suivie de toux avec expectoration.

On pensa à une tuberculose pulmonaire et elle fut envoyée dans un sanatorium où elle resta jusqu'au 3 novembre. A aucun moment, ce diagnostic ne fut définitivement

confirmé. Depuis des années, on avait remarqué des digestions difficiles avec éructations après les repas. Récemment, elle était devenue pâle et avait été ennuyée par des engourdissements et des démangeaisons aux deux pieds.

Examen somatique. — La nutrition générale était pauvre. La peau avait une teinte jaune citron et les muqueuses étaient décolorées.

Toutes les dents étaient gâtées. La *langue était lisse et humide* avec *atrophie de l'épithélium*.

Le pouls était petit et régulier. Le volume du cœur était normal. Il avait un souffle systolique doux à la pointe. La tension artérielle était de Mx. 11 — Mn. 7,5.

Le thorax était symétrique, mais l'expansion en était minime. On notait une submatité du sommet droit et de la base droite en arrière, la respiration était rude avec expiration prolongée. Dans ces mêmes points, on entendait quelques petits râles humides.

Le foie et les reins n'étaient pas palpables. La rate l'était à peine, le bord en était lisse.

Les nerfs crâniens étaient normaux. Il n'y avait pas de paralysie. La force musculaire était intacte, mais le tonus surtout celui des extrémités inférieures était diminué légèrement. Il existait une *incoordination des mouvements aux membres inférieurs*. Il y avait une perte nette du sens de la position de ses membres. Les mouvements du genou et de la hanche étaient très diminués, on observait une extension plantaire bilatérale.

Examens spéciaux. — Absence de bacilles de Koch dans les crachats à plusieurs reprises. Les urines étaient normales, sauf une fois où il y eût des traces d'albumine, quelques cylindres hyalins et des leucocytes. La concentration était bonne et la fonction rénale était normale.

Les selles étaient normales.

L'analyse du suc gastrique révélait de l'*achlorhydrie* et une *acidité totale basse.*

Le Wassermann était négatif.

La numération globulaire donnait : 1.500.000 *globules rouges,* 6.800 globules blancs, hém.: 40 %. Il y avait une *poïkilocytose* et une *anisocytose marquées.* L'examen du pelvis était négatif.

Toucher rectal normal.

La vessie, les urètres et les reins étaient normaux.

Les cultures de suc duodénales et de bile (technique de Lyon) montre du B. coli communis.

Le métabolisme basal était de + 25 %.

Un repas barité montra une ptose de l'estomac et du caecum.

A l'examen radiographique du thorax, le cœur et le diaphragme apparaissaient normaux. L'arbre bronchique était plus sombre aux sommets et aux bases. Il y avait un peu de pommelures à la base droite, ce qui évoquait l'idée de tuberculose.

Diagnostic et traitement: En se basant sur les faits observés précédemment, on posa le diagnostic d'*anémie pernicieuse avec sclérose combinée de la moelle.* Aucune décision nette ne fut prise en raison de l'état pulmonaire.

Aucun traitement particulier ne fut suivi jusqu'au 20 décembre, où le malade suivit un régime comprenant de l'*extrait de moelle osseuse desséché et de rate.* Il fut continué pendant six jours. *Aucune amélioration n'en résulta*

Le 31 décembre 1923 et le 11 janvier 1924, on fit des *transfusions* de 500 cc. chacunes *sans aucun résultat.*

Evolution. — Le 14 février, après dix semaines d'observation et d'insuccès thérapeutique, le degré d'anémie était extrême, la leucopénie marquée et l'hémoglobine était tombée à 20 % (tableau). Une diarrhée tenace avait engendré

une grande faiblesse. La température avait oscillé entre 97° et 100° Far... Les signes pulmonaires persistaient encore. Deux escharres s'étaient développées.

*Le 16 février, on commençait un régime comprenant 150 gr. à 200 gr. de foie par jour.* En raison de la situation de fortune du malade, il fut difficile au début de faire suivre intégralement le régime. Vers le 22 février, la diarrhée s'arrêtait et l'appétit s'améliorait rapidement.

Au cours des quatre années suivantes, elle suivit un régime comprenant 150 à 200 grammes de foie par jour. A des intervalles convenables, elle fut réadmise à l'hôpital, afin d'être examinée à nouveau.

Comme on pourra le voir sur le tableau I, il n'y a eu aucune rechute de l'anémie. La *formule sanguine est maintenant tout à fait normale.* L'achlorhydrie persiste encore. Au cours des six derniers mois, il y a eu une *amélioration considérable des troubles médullaires.* Ce point est considéré comme important, car l'amélioration des lésions de la moelle a rarement été observée.

A de fréquents intervalles, on a pratiqué des examens cliniques et radiographiques du thorax, on n'a jamais rien relevé d'autre qu'une certaine opacité de l'arbre bronchique des deux côtés.

Dans le tableau I on a noté les numérations globulaires et les analyses de suc gastrique. Ceci est relevé en partie sur le graphique ci-contre. On remarquera qu'en neuf semaines de régime au foie, les *globules rouges sont passés de* 880.000 *à* 4.200.000 *par cc., tandis que l'hémoglobine sautait de* 20 *à* 79 *pour cent.* En même temps que les globules rouges augmentaient, la leucopénie disparaissait.

Par la suite, en juin 1924, les globules rouges tombaient à 3.150.000. Depuis cette date, ils se sont maintenus au-dessus de 4.000.000.

L'examen du sang actuel, pratiqué par le docteur Wangh

de la section de Pathologie de l'Université Mc Gill montra 4.600.000 globules rouges par cc. et 5.000 globules blancs. L'Hémoglobine était de 87 % et l'index color. 0,95. Les globules rouges avaient une teinte normale, il y avait une légère anisocytose, mais on ne trouvait ni poïkiloyctose, ni polychromatophilie, ni basophiles ponctués, ni globules rouges à noyau. On comptait 2 % de réticulocytes. La fragilité globulaire était normale. Le volume globulaire était de 40 %, le volume moyen étant de 80 microns. La concentration de l'hémoglobine était de 0,96.

Le tableau II relate l'examen de 400 globules blancs. On ne découvrit aucune cellule pathologique, mais on remarquait une légère diminution des éléments myéloïdes.

Il y avait 106.000 plaquettes p. cc. de forme et de dimension habituelles.

Le temps de saignement était normal.

Le sérum était jaune avec une teinte verdâtre. La réaction de Van den Bergh était rapide et négative; la réaction indirecte révélait la présence d'une unité de bilirubine.

Résultats. — Depuis le dernier examen (3 mars 1927), il y a eu une diminution des éosinophiles et des monocytes, une diminution des plaquettes, et une légère augmentation de la bilirubine au-dessus de la normale.

L'amélioration des troubles médullaires qui s'est produite au cours de la dernière année mérite d'être notée. Le 27 février 1927, l'état était à peu près le même qu'au moment de l'admission. Au point de vue sensitif, le sens de l'attitude des orteils était perdu. La perception des vibrations était abolie dans la jambe gauche et diminuée dans la jambe droite. Les réflexes rotuliens et achilléens étaient abolis avec extension plantaire bilatérale. Lorsqu'elle marchait, le pied gauche traînait et lorsqu'elle se tenait debout, elle avait une ébauche de Romberg.

Le 12 janvier 1928, tous les symptômes subjectifs étaient

pratiquement disparus, cependant la malade trouvait sa jambe gauche peu résistante. Objectivement, les réflexes étaient réapparus, mais il persistait une légère extension plantaire bilatérale. On observait une amélioration considérable dans la perception des vibrations à la jambe droite. La marche s'était aussi grandement améliorée, la malade n'ayant plus besoin de canne. Dans la position du « garde à vous », il persistait un léger Romberg.

TABLEAU II

| | Pour cent | Quantité par cc. |
|---|---|---|
| Polynucléaires | 65 | 3.250 |
| Eosinophiles | 0,25 | 13 |
| | 0,25 | 13 |
| Monocytes | 5 | 250 |
| Lymphocytes | 29,5 | 1.474 |

RÉSUMÉ

Chez une malade atteinte d'anémie pernicieuse qui a suivi pendant 3 ans et 11 mois un régime contenant une ration quotidienne de foie bouilli, il n'y eut aucune rechute nette.

L'achlorhydrie persiste encore sans changement.

Au cours de la dernière année, il y eut une amélioration subjective et objective des lésions de la moelle.

## OBSERVATION XVI

### (*MM. KŒSSLER et MAURER*)

C. H. est une femme de 64 ans qui a souffert de constipation depuis six ans, de douleurs lancinantes dans la jambe et la région thoracique gauche, d'une faiblesse ex-

trême depuis trois mois, d'anorexie depuis le même temps, on a noté une chute de poids marquée et depuis un an des éructations après les repas.

L'EXAMEN SOMATIQUE révèle une grande faiblesse généralisée. La peau avait une teinte citron. Les pupilles réagissaient à la lumière et à l'accommodation, elles étaient égales et régulières. Les nerfs crâniens étaient normaux. Il existait une diminution nette de la force musculaire dans les jambes. La sensibilité à la douleur était normale. La sensibilité au toucher était diminuée dans des régions mal définies et disséminées. La perception des vibrations était abolie aux extrémités inférieures. Le sens des attitudes était diminué aux jambes. Les réflexes rotuliens existaient, le droit était plus fort que le gauche. Les réflexes achilléens étaient abolis des deux côtés. Les parties supérieures du corps étaient normales à tous points de vue.

Les EXAMENS DE LABORATOIRES montraient un liquide céphalo-rachidien limpide et incolore, contenant 14 cellules de divers types. Les réactions de Nonne, Ross, Jones, Lange et Wassermann étaient négatives. Le Wassermann était négatif dans le sang.

Le repas d'épreuve d'Ewald donna 0 *d'acide libre*, 5 d'acide total; pas d'acide lactique, pas de sang. L'examen hebdomadaire des urines décela des traces d'albumine ; pas de moules. L'examen des selles pratiqué chaque semaine montra l'absence de sang. La pression était de 13-8. La radiographie du colon fut négative.

La numération globulaire, le 3 janvier 1927, donna : 3.300.000 globules rouges (60 % de polynucléaires, 25 % de lymphocytes, 6 % de grands mononucléaires); pas de globules rouges anormaux.

| | | | |
|---|---|---|---|
| 7 janvier : | 3.390.000 | 28 janvier : | 3.380.000 |
| 18 janvier : | 3.100.000 | 5 février : | 3.320.000 |
| 20 janvier : | 2.980.000 | 14 février : | 3.280.000 |
| 24 janvier : | 3.500.000 | 8 mars : | 2.800.000 |

Du 1er janvier au 1er avril, le malade fut soumis au régime de Kœssler avec acide chlorhydrique, huile de foie de morue et des sédatifs. Elle resta couchée chez elle pendant six semaines au cours de la convalescence, puis se leva, se sentant plus forte, se promena sans appui.

Le 11 mai, l'hémoglobine était de 90 % ; les globules rouges 4.200.000.

Il n'y avait pas d'ataxie. La perception des vibrations manquait aux pieds seulement. Les réflexes étaient comme auparavant.

---

## OBSERVATION XVII

## (*KŒSSLER et MAURER*)

E. J... est une femme âgée de 40 ans qui, depuis un an, se plaignait de faiblesse et de douleurs dans les extrémités inférieures.Dans l'Afrique du Sud en 1924, pendant six semaines, elle a eu de la diarrhée, de la fièvre et des frissons, et perdit 18 kg. A Chicago, en 1925, elle avait des maux de tête, de la fièvre et des frissons pendant un jour. Pendant cinq semaines, elle garda le lit; elle était très somnolente ; elle n'eut ni fièvre ni diplopie. Depuis, elle fut de plus en plus faible et eut les bras et les jambes engourdis.

Le 22 septembre, Mme J... était incapable de marcher. La main droite était inutilisable. La malade était engourdie depuis la ceinture jusqu'aux pieds. Elle avait du mal à retenir ses urines.

La malade avait été mariée pendant vingt ans, son mari et ses trois enfants étaient vivants et en bonne santé. Elle avait fait six fausses couches, quelques-unes provoquées, d'autres spontanées (?).

Le 24 septembre, la rate était palpable, les jambes étaient en *hypertonicité*. Les *réflexes étaient exagérés*. Des deux côtés, il y avait du *clonus du pied intermittent* et de la faiblesse dans les jambes, de l'abolition de la sensibilité profonde, de l'anesthésie incomplète au toucher et à la douleur aux membres inférieurs, et on observait une démarche ataxique.

Le 18 décembre, la force musculaire des jambes était bonne, meilleure à gauche qu'à droite, clonus bilatéral du pied et de la rotule. Le sens de la position était très diminué pour les jambes, normal pour les orteils. Les parties supérieures du corps étaient normales.

La sensibilité à la douleur était normale également, au toucher, elle ne l'était pas tout à fait. Une note fait remarquer une amélioration frappante dans la force musculaire et dans la sensibilité, amélioration due probablement à la thérapeutique dirigée contre l'agent causal (avitaminose) de la dégénérescense médullaire, cette amélioration continue et des exercices de rééducation pourraient rendre la malade capable de marcher.

Le 4 janvier 1925, les muscles fléchisseurs et extenseurs des jambes et des pieds étaient vigoureux; l'adduction et l'abduction s'exécutaient difficilement. La malade pouvait s'asseoir sans fléchir les extrémités inférieures. Les mains et les bras étaient normaux. Il y avait une ataxie marquée des membres inférieurs, plus nette à droite qu'à gauche. La sensibilité articulaire était perdue aux jambes. Les réflexes achilléens étaient exagérés, le gauche l'étant plus que le droit. Il existait du clonus du pied à droite, moins à à gauche. Les rotuliens étaient vifs. On observait un clonus de la rotule bilatéral. Il existait une ébauche de Babinski à droite. Les réflexes abdominaux manquaient. Les pupilles étaient normales. La sensibilité à la douleur et au toucher était normale.

Le 9 septembre, l'hémoglobine était à 60 %, 3.590.000

*globules rouges*, 11.300 leucocytes; 58 % de polynucléaires, 36 % de lymphocytes, 5 % de grands mononucléaires. La forme et le volume des globules rouges étaient variables. Le contenu gastrique donnait acide libre: 0, total 7. Les selles et les urines étaient normales. Le liquide céphalo-rachidien contenait 6 lymphocytes; les réactions de Lange et de Wassermann y étaient négatives. La réaction de Wassermann était aussi négative dans le sang, même après une injection arsenicale réactivante.

Le 25 septembre, on trouvait 70 % d'hémoglobine, 3 millions 200.000 globules rouges, 54 % de polynucléaires, 30 % de mononucléaires, 8 formes de transition, 2 éosinophiles. Il y avait chaque fois une *légère poïkilocytose* et une *anisocytose*.

Le 20 janvier 1927, la malade quittait l'hôpital après avoir suivi le régime de Kœssler pendant quatre mois. Depuis plusieurs semaines, elle faisait des exercices de rééducation physique selon la méthode de Fraenkle. Le traitement et les exercices furent continués. La malade fut examinée deux fois par mois.

Le 1$^{er}$ janvier, la malade se sentait bien et solide. Elle marchait sans appui, sur un long parcours. Il y avait une ataxie nette. Les réflexes étaient exagérés. Il y avait du clonus du pied droit, pas de clonus ailleurs. La sensibilité à la douleur et au toucher était normale aux jambes où il y avait une légère hypertonicité et où la perception des vibrations était diminuée. On ne trouvait pas de Babinski. On comptait 4.150.000 globules rouges, 82 % d'hémoglobine, 8.150 leucocytes.

## OBSERVATION XVIII

### (*MM. Gregorio Araoz ALFARO et Franscisco E. SECCO*)

S. V..., 48 ans, marié, Argentin, entré le 13 octobre 1927, ouvrier dans une usine frigorifique. Fiche 2.375.

*Antécédents héréditaires*: sans importance.

*Antécédents personnels*: né à terme élevé au sein, à 14 ans a fait une fièvre typhoïde, guérie au bout de 40 jours. Par la suite se portait bien.

A vingt ans, blenhorragie avec deux lésions ulcéreuses du gland, qui ont été guéries au traitement local en peu de jours, aucune autre manifestation n'a suivi celle-ci. Se marie à vingt-trois ans, épouse saine ayant eu cinq grossesses, toutes menées à terme. Enfants vivants et sains. Alimentation générale saine et variée, ne fume ni ne boit.

Maladie actuelle: A commencé il y a environ un an et demi avec des douleurs lombaires intenses, qui l'ont obligé à garder le lit pendant vingt jours, il n'y eut pas de symptômes concommitants du côté de l'appareil urinaire: urines claires, mictions diurnes et nocturnes comme d'habitude. Il remarque une déformation de sa force et a l'impression de devenir plus gros sans augmenter de poids. Il a la sensation que sa langue devient *grande et lourde*. Il a de la dyspnée à tout moment, mais surtout à l'effort et s'endort avec la plus grande facilité. Fatigabilité extrême, *diminution des capacités physiques et mentales* du sujet, nausées, palpitations, pâleur, chute des poils, diminution de l'appétit avec depuis un mois répugnance pour les aliments. Pas de douleur à aucun moment de la digestion; état nauséeux sans vomissements, selles journalières bien moulées, odeur indifférente.

Etat actuel: Pâleur extrême des téguments, bonne constitution et bon état de nutrition. Il paraît avoir des œdèmes

mais n'a pas de godets, tissus sous-cutanés de consistance molle, alopécie diffuse, cheveux secs, aspect général d'hypothyroïdien. *Pâleur* marquée *des muqueuses, langue grande et lisse* avec impressions dentaires, amygdales de grandeur habituelle sans cryptes, dents bien conservées et bien implantées, une seule carie visible. Il n'y a pas de ganglions plus grands que la normale.

Pupilles égales et régulières, photomoteurs normaux, thorax ample bien développé.

Appareil respiratoire normal.

Appareil circulatoire: artères périphériques à parois saines, pouls égal et régulier, peu ample, cent pulsations par minute; tension maxima: 11 1/2, minima 6 (Vaquez-Laubry). Bruits du cœur assourdis, *souffles* variables aux points de vue du foyer, de l'intensité et de la propagation.

*Rate hypertrophiée,* contours normaux, se sent à trois travers de doigt au-dessous du rebord costal, ou palpe une partie du bord antérieur où l'on ne note aucune déformation, la consistance de ce viscère est légèrement augmentée et la palpitation n'en est pas douloureuse.

Le foie a sa limite supérieure au cinquième espace intercostal et son bord inférieur à trois travers de doigt au-dessous du rebord costal.

L'appareil urinaire n'a rien de particulier.

Système nerveux : *apathie*, somnolence, *diminution de la mémoire*. Marche et réflexes normaux.

Température (prise toutes les trois heures, variable de 37°4 à 37°8).

*Examen du sang* (docteur Moneta, 18 octobre 1927):

| | |
|---|---|
| Globules rouges ..... | 1.090.000 |
| Globules blancs ..... | 5.000 |
| Relation globulaire ..... | 1 × 218 |
| Hémoglobine ..... | 27 % |
| Valeur globulaire ..... | 1,35 |

*Formule leucocytaire* :

| | |
|---|---|
| Polynucléaires neutrophiles .. | 57 % |
| Polynucléaires éosinophiles .. | 6,50 |
| Lymphocytes ..... | 29 |
| Monocytes ..... | 5,50 |
| Métamyélocytes neutrophiles .. | 2 |

*Globules rouges*: On observe une hyperchromie bien manifeste chez quelques-uns de ceux-ci et une hypocytochromie chez d'autres. Légère *poïkilocytose* et *anisocytose*, pas de globules rouges nucléés.

*Examen du sang* (24 octobre):

| | |
|---|---|
| Globules rouges ..... | 1.250.000 |
| Globules blancs ..... | 4.400 |
| Relation globulaire ..... | 1 × 284 |
| Hémoglobine ..... | 25 % |
| Valeur globulaire ..... | 1,04 |

*Formule leucocytaire* :

| | |
|---|---|
| Polynucléaires neutrophiles .. | 61,50 % |
| Polynucléaires éosinophiles .. | 7 |
| Lymphocytes ..... | 27,50 |
| Monocytes ..... | 4 |

*Globules rouges*: On observe une *anisocytose nette*, une *poïkilocytose* modérée et de la *polychromatophilie* chez quelques-uns et de l'hyperchromie et de l'hypocytochromie chez d'autres, sur quelques lames on voit des érythroblastes basophiles (deux pour cent globules blancs).

15 octobre: Wassermann : + +

On commence le traitement le 27 octobre 1927 : Diète de Minot et Murphy + 0 gr. 15 de Néosalvarsan.

9 novembre: Régime de Minot et Murphy + 0 gr. 30 de Néosalvarsan.

*Examen du sang:*

| | |
|---|---|
| Globules rouges ..... | 1.940.000 |
| Globules blancs ..... | 3.800 |
| Relation globulaire ..... | 1 × 510 |

| | |
|---|---|
| Hémoglobine ..... | 44 % |
| Valeur globulaire ..... | 1,15 |

*Formule leucocytaire:*

| | |
|---|---|
| Polynucléaires neutrophiles .. | 65,15 |
| Polynucléaires éosinophiles .. | 3 |
| Lymphocytes ..... | 29 |
| Monocytes ..... | 4,50 |

*Globules rouges*: On observe de l'hyperchromie chez quelques-uns, de l'hypocytochromie centrale chez d'autres. Légère *anisocytose* et *poïkilocytose*, pas de globules rouges nucléés.

Température: Se normalise depuis le 4 novembre 1927.

19 novembre 1927:

*Examen du sang*:

| | |
|---|---|
| Globules rouges ..... | 3.000.000 |
| Globules blancs ..... | 6.700 |
| Relation globulaire ..... | 1 × 452 |
| Hémoglobine ..... | 55 % |
| Valeur globulaire ..... | 0,90 |

*Formule leucocytaire*:

| | |
|---|---|
| Polynucléaires neutrophiles .. | 44 |
| Polynucléaires éosimophiles .. | 5 |
| Polynucléaires basophiles .... | 2,50 |
| Lymphocytes ..... | 42,50 |
| Monocytes ..... | 3,50 |
| Métamyélocytes neutrophiles .. | 2,50 |

Légères *anisocytose* et *poïkilocytose*.

12 décembre 1927 :

*Examen du sang* :

| | |
|---|---|
| Globules rouges ..... | 3.450.000 |
| Globules blancs ..... | 5.200 |
| Hémoglobine ..... | 60 % |
| Valeur globulaire ..... | 0,80 |

*Formule leucocytaire* :

| | |
|---|---|
| Polynucléaires neutrophiles .. | 58,50 |
| Polynucléaires éosinophiles ... | 7,50 |
| Lymphocytes ..... | 30 |
| Monocytes ..... | 3 |
| Métamyélocyte neutrophile .. | 1 |

*Globules rouges*: *Anisocytose, poïkilocytose,* acitochromie centrale légère.
30 décembre 1927:

*Examen du sang* :

| | |
|---|---|
| Globules rouges ..... | 4.240.000 |
| Globules blancs ..... | 5.000 |
| Hémoglobine ..... | 62 % |
| Valeur globulaire ..... | 0,70 |

*Formule leucocytaire* :

| | |
|---|---|
| Polynucléaires neutrophiles .. | 45 |
| Polynucléaires éosinophiles ... | 5,50 |
| Lymphocytes ..... | 44 |
| Monocytes ..... | 2,50 |
| Métamyélocytes neutrophiles .. | 3 |

*Globules rouges*: Légère autochromie centrale, *anisocytose* et *poïkilocytose* légères.

*En deux mois*, depuis le 18 octobre jusqu'au 30 décembre 1927, *les globules rouges passent de* 1 *mill. à* 4 *mill.* 240.000; les globules blancs de 4.400 et 3.000 à 5.000 et *la* valeur globuaire de 1,35 à 0,70.

Le 5 décembre, la tension maxima était de 13 1/2 et la minima de 7 (Vaquez-Laubry).

Néosalvarsan au total 0 gr. 80.

Cependant, ces quelques centigrammes de salvarsan *ne peuvent avoir influencé étiologiquement* le syndrome hématologique.

Le Wassermann est resté faiblement positif.

D'autre part, les lésions génitales qu'il a eues à vingt ans, lui ont permis d'engendrer trois ans plus tard des enfants sans tare, et il ne semble avoir nullement contaminé son épouse.

Nous pouvons donc assurer que le syndrome hématologique de notre malade *n'est pas syphilitique*.

## CHAPITRE SIXIEME

### Critique des Faits

La conclusion d'ensemble qui résulte des faits précédemment exposés est que la Méthode de Whipple donne des succès dans la plupart des cas d'anémie. « L'anémie », c'est-à-dire l'hypoglobulie accompagnée d'hypohémoglobinhémie, quelles qu'en soient l'étiologie, la nature et le degré, trouve une indication formelle en cette méthode thérapeutique. La donnée est aujourd'hui vraiment classique.

Les deux observations inédites, que nous ajoutons à la gamme maintenant considérable et de jour en jour croissante des cas publiés, ne sont qu'une faible, mais nette confirmation de cette donnée.

La première, due à l'obligeance de M. Lambin, comporte un double enseignement: d'abord l'opothérapie hépatique, seule thérapeutique employée dans ce cas, peut suffire pour obtenir la régénération des hématies en déficience; il est vrai de dire que la dose de foie ingérée chaque jour a atteint 250 gr. au lieu de 150 gr. En second lieu, la numération des « réticulocytes » (ou

hématies granulo-réticulo-filamenteuses) est un excellent moyen non seulement d'appréciation de cette régénération (à ajouter à la numération globulaire et au dosage de l'hémoglobine), mais encore: d'appréciation de l'efficacité des extraits hépatiques livrés par le commerce.

La seconde observation, suivie avec M. le docteur Bernard (de Lille), est une remarquable confirmation de la méthode de Whipple dans le traitement de l'anémie cryptogénétique de Biermer; médicaments toniques, fer avaient échoué. Le taux globulaire très abaissé (G.R.: 1.020.000), la poïkilocytose, l'anisocytose, la polychromatophilie, la valeur globulaire supérieure à l'unité (G: 2) répondaient au diagnostic d'anémie de Biermer. En deux mois de traitement de Whipple, le chiffre devenait 3.150.000; en cinq mois, 4.200.000, et la valeur globulaire 0.9. Le poids du malade augmentait parallèlement de 15 kg. 100. Cette amélioration s'est maintenue depuis plusieurs mois, encore qu'on ait espacé beaucoup la cure opothérapique: n'est-ce pas plus qu'une rémission?

Parmi les cas déjà publiés, que nous relatons à la suite des deux précédents, il en est quatre, où la méthode de Whipple fut seule employée et où on ne nota aucune rechute. Celui de MM. Aubertin et Poumailloux est une anémie pernicieuse traitée d'abord par un extrait hépatique puis par le foie frais, celui de MM. Etienne Bernard et Desbucquois une anémie pernicieuse avec épisode infectieux qui se traduit par une chute globulaire momnentanée. Les cas de MM. Zadoc Kahn, Ogliastri et Wauthier, de M. V. Cordier sont simplemenn des anémies graves intéressantes pour montrer l'action du foie sur la multiplication globulaire.

Cinq autres des observations que nous donnons concernent des malades chez iesquels on a institué le régime de Whipple après l'insuccès d'une ou plusieurs autres thérapeutiques.

Les malades de MM. Benhamou, Jude et Gille, de MM. P. E. Weill, Levy et Flandrin, de MM. Loygue et de Lylle, de M. Edward H. Mason, de MM. Alfaro et Secco, ont, eux aussi, essayé le foie après insuccès de divers traitements. Nous insistons sur le cas de M. Edward H. Mason qui semble être le plus ancien des résultats favorables de l'opothérapie hépatique signalés dans la littérature médicale. Le malade de MM. Alfaro et Secco était un syphilitique atteint d'anémie pernicieuse et chez lequel la quantité minime de Néosalvarsan (0 gr.80) utilisée ne suffit pas à expliquer la guérison, d'autant plus que l'anémie ne paraissait pas liée à la syphilis chez lui.

Enfin, dans un dernier groupe de sept observations, la méthode de Whipple fut asosciée à d'autres médications: à l'insuline (II[e] et III[e] malades de M. P. E. Weill, Pollet, Levy et Flandrin ; à des transfusions (M. Arnault Tzank), au thymol chez un sujet porteur d'œufs de tricocéphales dans ses selles (MM. Ravaut, Vincent et Paufique) ; au protoxalate de fer et aux injections d'extrait hépatique dans un cas de syndrome neuro-anémique (MM. Crouzon, Mathieu et Gilbert Dreyfus) ; à un régime spécial appelé, régime de Kœssler, et que nous avons indiqué plus haut (Kœssler et Maurer).

Par l'étude de cette dernière série, on se rend compte que dans la majorité des cas, il n'y a pas grand intérêt à ne pas se contenter de la méthode de Whipple seule. Les résultats acquis par l'association de transfusions,

d'insuline ou d'adrénaline ne paraissent pas meilleurs que ceux obtenus par la seule ingestion de foie. Le régime de Kœssler et Maurer ne paraît pas supérieur à celui de Minot et Murphy et les deux observations citées ne permettent pas de conclusions fermes en faveur du traitement préconisé par les deux premiers auteurs.

Ajoutons enfin que c'est avec intention que nous avons choisi des exemples d'anémie aussi différents les uns des autres que possible: anémies simples ou banales, anémies fébriles ou avec infections, anémies par ictère hémolytique, anémies pernicieuses type Biermer, syndrome neuro-anémique, etc. *. Pour tous, la méthode de Whipple a fait sa preuve, sans que cependant on soit en droit de conclure à une action « spécifique ».

*
**

Dès lors, une dernière question se pose: La Méthode de Whipple, si efficace et non spécifique, réussit-elle dans *tous* les cas d'anémie grave? Est-elle, en quelque sorte, infaillible? Ne réserve-t-elle pas, quand même et dans certaines conditions, au thérapeute quelques déceptions?

Il est remarquable que, dans le dépouillement de la littérature si volumineuse aujourd'hui, relative à la Méthode de Whipple, des insuccès ne sont pour ainsi dire jamais signalés. Est-ce parce qu'ils n'existent pas? Ou bien est-ce qu'obéissant à un sentiment très humain, les thérapeutes proclament volontiers un succès et, plus volontiers, laissent dans le silence les échecs observés?

---

* Nous passons volontairement sous silence les anémies gravidiques, la question venant d'être mise au point dans l'excellente thèse du docteur Raymond Beaufils, que nous remercions d'avoir bien voulu nous communiquer son intéressant travail.

condition fondamentale, *sine qua non* de l'efficacité de la méthode de Whipple réside indéniablement en la possibilité de la reviviscence de la moelle des os. C'est elle qui fabrique les globules rouges, quand elle est déficiente, elle est aidée dans cette œuvre hématopoïétique par le foie mieux que par tout autre moyen thérapeutique. Mais le foie ne suffit pas à lui seul à l'hématopoïèse. Même secondé par d'autres moyens, comme la transfusion qui introduit dans la circulation des hématies adultes, le foie n'y suffit pas davantage.

Il est bien certain que ceux-ci existent et le seul raisonnement logique suffirait à le prouver. En effet, la

Sur la loi de l'erythropoïèse, on est donc autorisé à tirer la déduction suivante: il y a deux variétés d'anémies: les anémies où la reviciscence médullaire est possible et celles où cette reviviscence ne l'est pas ou cesse de l'être.

Au premier groupe appartiennent toutes les anémies dites « plastiques », plus ou moins graves, chez lesquelles la plasticité se traduit soit par un taux globulaire assez élevé, soit par des signes hématologiques, comme la présence d'hématies à noyaux (normoblastes: anémies orthoplastiques; normo-mégaloblastes: anémies métaplastiques, selon la classification d'Ehrlich, encore classique). La plus grave, la plus pernicieuse de toutes les formes est l'anémie pernicieuse progressive cryptogénétique type Biermer. Pour toutes ces anémies plastiques, la méthode de Whipple, naturellement indiquée, promet des succès, plus ou moins rapides et durables, mais réels.

Le second groupe comprend les anémies dites, par opposition aux précédentes, « aplastiques » ou encore « arégénératives » (anérythropoïèse).

Par définition, toutes ces anémies aplastiques sont pernicieuses, mais on peut distinguer dans leur perniciosité deux pathogénies principales:

1° D'abord une *sidération* incurable de l'erythropoïèse, d'ordinaire consécutive à une *action toxique* s'exerçant sur la fonction médullaire. Parmi les principales intoxications, signalons celles qui sont consécutives aux arsènobenzols et, plus généralement aux produits benzéniques, sur lesquels l'attention est plus particulièrement retenue aujourd'hui. Sous ces diverses influences, une anémie aplastique se déclare soit sous la forme simple, soit sous la forme hémorrhagique la plus grave de toutes. Tous les agents thérapeutiques font faillite et avec eux l'opothérapie hépatique. Avouons que cette faillite n'est pas souvent exprimée. Voici cependant un exemple cité par M. Bécart où elle fut réelle et avouée :

M. Bécart. — « L'anémie aplastique du malade dontje vous ai projeté le sang était due à une intoxication par des produits chimiques.

Il s'agissait d'un ingénieur qui manipulait les nitrochlorobenzènes.

Une anémie grave se développe chez lui et, étant donnée l'absence de signes de régénération médullaire, j'ai porté le diagnostic implacable d'anémie aplastique. La moelle était lésée au delà de tout espoir.

Les éléments qu'elles forment (globules rouges, granulocytes, plaquettes) étaient très diminués de nombre et tous les traitements employés pour susciter un réveil furent vains.

Je fis à ce malade une dizaine de transfusions, il suivit la méthode de Whipple intégralement. *Il absorba*

*près de cent kilogrammes de foie cru.* Mais rien n'y fit, et il mourut au bout de quelques mois, n'ayant jamais dépassé le chiffre gobulaire de 2.500.000 globules rouges.

L'anémie aplastique doit être séparée de la maladie de Biermer qui est ce qu'on appelle l'anémie pernicieuse.

De nombreuses intoxications à action élective sur la moelle osseuse sont susceptibles d'édifier le syndrome

a) Les anémies qui s'accompagnent d'hémorragies ;

b) Les anémies sans syndrome hémarragique surajouté.

Les premières sont toujours les plus graves et doivent faire songer à l'anémie aplastique ».

(*Soc. de méd. de Paris*, 11 mai 1928, p. 288).

2° Ensuite, un véritable *étouffement* de la fonction médullaire (myelophtisie des Allemands) par la prolifétration prédominante d'éléments blancs sur les erythrocytes. Cette association de leucémie et d'anémie est désignée à l'étranger sous le complexe de « leucanémie ». En réalité, il s'agit d'une anémie par extension exclusive à la moelle osseuse d'un processus leucémique. Comme la cure de foïe ne peut rien contre celui-ci, on comprend facilement qu'elle demeure inefficace pour combattre l'anémie, au moins à partir du moment où cesse l'érythropoïèse.

Nous devons à M. le professeur Rieux une observation inédite, très démonstrative de ces faits :

Homme de 54 ans, ancien syphilitique, est atteint de leucémie lympathique en 1925. Comme particularité clinique, la rate n'a jamais participé par son hypertrophie à cette lympholeucémie. Le malade est traité par radiothérapie, puis par le benzol. Succès momentané. Le

professeur Rieux est appelé à le voir en août 1927, en raison d'une staphylococcie (nombreux furoncles et volumineux anthrax du dos) venue compliquer la leucémie. Le malade est pâle et présente une adénopathie surtout cervicale, de développement moyen. L'anthrax du dos prend l'allure gangréneuse. On réussit cependant par la vaccinothérapie antistaphylococcique et le sérum antigangréneux à enrayer ces complications; la cicatrisation de l'anthrax demande cependant plusieurs mois.

Le premier examen hématologique pratiqué (29 août 1927) donna :

G.R. : 2.280.000,
H. : 20 %,
G.B. : 1.350.000.

Lymphocytes 95 %. Réaction médullaire très réduite: Dans la série rouge, anisocytose avec mégalocytose, très rares normoblastes, pas de mégaloblastes ni de polychromasie; dans la série blanche, très rares éléments granuleux.

En résumé : énorme hyperplasie lymphocytaire à la quelle concourt certainement, en dehors du système lymphoïde, la moelle osseuse.

En plus du traitement antistaphylococcique, on institue le traitement de Whipple, que le malade eut la patience de soutenir sans arrêt. En plus quelques séries d'acétylarsan.

Les renseignements hématologiques suivants expriment la marche de la maladie, d'abord favorable, puis nettement défavorable :

| Dates | Globules rouges | Globules blancs |
|---|---|---|
| 29 août 1927 | 2.280.000 | 1.350.000 |
| 8 sept. | 1.800.000 | 1.120.000 |
| 17 sept. | 1.450.000 | 900.000 |
| 15 oct. | 2.150.000 | 750.000 |
| 22 nov. | 3.550.000 | 625.000 |
| 1 déc. | 4.825.000 | 410.000 |
| 10 janv. 1928 | 3.410.000 | 432.000 |
| 28 janv. | 3.937.000 | 475.000 |
| 10 févr. | 4.092.000 | 680.000 |
| 25 févr. | 4.402.000 | 680.000 |
| 9 mars | 4.216.000 | 630.000 |
| 23 mars | 4.433.000 | 600.000 |
| 22 avril | 3.210.000 | 850.000 |
| 26 mai | 2.425.000 | 1.050.000 |
| 7 juillet | 1.650.000 | 1.200.000 |

Le tableau montre donc un succès momentané de la méthode de Whipple. Parallèlement à l'élévation des globules rouges, l'énorme hyperplasie lymphocytaire diminua; l'état général connut un redressement inattendu. Mais la maladie reprit ses droits et très rapidement l'anémie reparut en même temps que les lymphocytes atteignaient un chiffre presque égal à celui des hématies. En août 1928, l'état s'est manifestement aggravé; des gingivorrhagies sont survenues ; le malade a présenté les douleurs du type angineux presque subintrantes survenant au moindre effort et sous la seule influence de la digestion. Il succomba à la fin du mois.

Cette belle observation témoigne à la fois des effets curateurs, remarquables et inattendus, de la méthode de Whipple, mais aussi des limites qu'elle ne peut dépasser. Dès lors, pour tous les cas d'anémie grave où les effets de la méthode étonnent l'observateur, peut-on quand même parler de *guérison*?

## CHAPITRE SEPTIÈME

### Essais d'Interprêtation de l'Action de la Méthode de Whipple

L'extraordinaire succès de la Méthode Whipple poussa les auteurs à chercher à savoir quel était le principe actif contenu dans le foie et comment il agissait, les opinions les plus variées ont été émises, nous ne ferons que signaler les principales.

Pour le professeur Hayem, l'élément actif du foie est le *fer,* celui-ci se trouverait dans ce viscère sous une forme particulièrement assimilable, ce qui expliquerait cette efficacité plus grande, il rappelle les succès qu'il a obtenus avec le fer, notamment avec l'oxalate de protoxyde dans les anémies graves symptomatiques. Il insiste par contre sur les échecs constants dans l'anémie progressive protopathique. Il semble peu probable que ce soit le fer qui agisse dans le foie, le traitement martial médicamenteux n'ayant donné que des échecs à ceux qui en firent l'essai dans la maladie de Biermer. Si, d'autre part, le professeur Hayem ne croit pas pouvoir reconnaître une action plus certaine à la thérapie hépatique, qu'au protoxalate de fer, à cause de l'absence

de preuve hématologique dans les cas rapportés par tous les auteurs, cela est dû (comme le font observer MM. Aubertin et Poumailloux) à ce que cet auteur désigne sous le nom d'anémie pernicieuse progressive, ce que la plupart des hématologistes nomment: anémie aplastique.

Le professeur Lemaire accorde une action importante aux légumes verts qui constituent un élément principal du régime de Minot et Murphy et qui modifieraient le milieu digestif en fixant certaines toxines.

Weinberg et Alexa, tenant compte de la pathogénie de l'anémie pernicieuse chez l'homme, et rappelant les observations anciennes de Herter et de Simonds, celles plus récentes de Morton Kahn, de Mœnchet et de Torrey, ont montré que la flore intestinale des sujets atteints d'anémie pernicieuse est très riche en B-perfringens. Avec de Mœnchet et Torrey, ils ont été amené à penser que cet anaérobie est l'agent pathogène de la maladie de Biermer. Des faits expérimentaux appuient cette hypothèse. Le B. perfringens est très hémolytique *in vitro* et *in vivo*. Weinberg et Séguin ont démontré que l'injection de la toxine de ce microbe chez l'animal provoque de l'hémoglobinurie suivie d'hématurie. Kahn et Torrey (1925), Carnel, Patterson et Kast (1925) ont reproduit les uns chez le singe inférieur, les autres chez le lapin, en injectant de la toxine de B. perfringens dans le muscle ou dans la rate de ces animaux des altérations microscopiques du sang, en tout comparables à celles de l'anémie pernicieuse de l'homme. Se basant sur ces données, Weinberg et Alexa ont expérimenté l'action de l'extrait de foie de veau obtenu, soit en cen-

trifugeant, soit en décantant le bouillon de foie (0,1 cc. de la toxine employée hémolysait jusqu'à 3 cc. 5 d'une émulsion à 5 % de globules rouges).

0,1 de cc. d'une dilution au 1/20 d'un extrait de foie de bœuf ou de veau neutralise complètement l'action de 0,01 cc. de cette hémolysine.

L'action antihémolytique de l'extrait de foie s'exerce aussi bien sur l'hémolysine du B. perfringens, que sur celle du B. coli, du Staphylocoque et du Vibrion septique.

*In vivo*, les mêmes auteurs ont préparé un mélange à parties égales de toxine et d'extrait de foie qu'ils ont injecté à des cobayes. Ils ont pu constater qu'avec une seule dose mortelle de toxine ou même de culture mélangée avec de l'extrait de foie, tantôt les animaux supportent bien ces injections, tantôt ils meurent avec un retard considérable (2 à 3 jours) sur les animaux témoins.

Les auteurs concluent en disant que l'action de l'extrait de foie de veau est moins complète *in vivo* qu'*in vitro*. Ils expliquent la variabilité des effets de l'hépatothérapie en rappelant que la toxine de B. perfringens et celle de bien d'autres espèces microbiennes hémolytiques comprennent deux parties, l'une hémolytique, l'autre non hémolytique, l'extrait de foie neutralise la première, mais est sans action sur la seconde, si celle-ci se trouve en grande quantité, le succès thérapeutique sera très incomplet, si c'est la partie hémolytique qui domine, la guérison sera rapide et radicale. Pour accélérer celle-ci, Weinberg conseille d'administrer l'extrait de foie en même temps par la bouche et en lavements, ceux-ci en raison de la richesse en B. perfringens de la flore du gros intestin.

D'après Macht, l'action de l'opothérapie serait en rapport avec le rôle physiologique du foie dans la régulation du métabolisme des pigments sanguins, cet auteur considère surtout la méthode de Whipple, comme une médication préparante pour renforcer l'action des ultraviolets. Cette opinion est purement hypothétique, car le rein, cependant pauvre en fer et en pigments, possède des propiétés semblables à celles du foie dans le traitement des anémies graves.

Il ne semble pas non plus que l'efficacité du foie et du rein soit due à leur richesse en protéines ou en graisses, car certains malades de Minot et Murphy ont pu faire leur rénovation globulaire malgré des rations protéiques qui ne dépassaient pas 60 gr. par jour. D'ailleurs, les albumines du plasma n'augmentent pas chez les malades traités et certains extraits de foie désalbuminés conservent toutes leurs propriétés thérapeutiques.

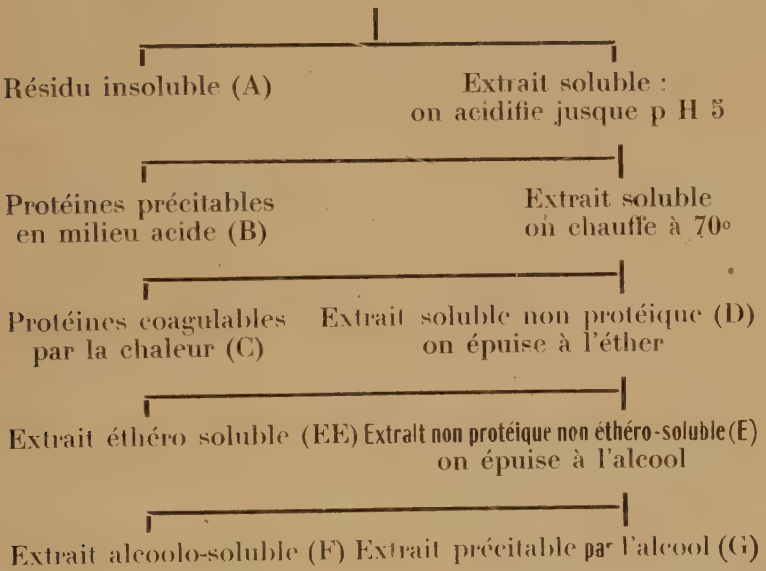
Elders, Kœssler et Maurer attribuent une grande importance à la richesse du foie en vitamines et particulièrement en vitamine A, très abondante dans ce viscère. Prise même séparément du foie, cette vitamine est très active. L'anémie fait partie de plusieurs syndromes d'avitaminoses: béribéri, scorbut, cachexie xérophtalmique, rachitisme. De plus, le régime riche en foie avait été recommandé par les anciens (Pline, Dioscoride) et depuis par E. Fuchs (de Vienne) dans l'héméralopie rattachée à une carence par de nombreux auteurs, mais dans tous ces cas, l'anémie n'a rien de l'anémie pernicieuse. D'ailleurs, l'influence des régimes carencés sur l'apparition de l'anémie pernicieuse n'est nullement démontrée et même des statistiques publiées par Beaumont S. Cornell tendent à prouver que le manque de

vitamines ne favorise pas le développement de la maladie de Biermer.

Malgré le résultat de certaines expériences chez le rat, il ne semble pas que la vitamine E ait une action plus nette, Minot et Murphy n'ont obtenu aucun résultat avec un régime d'embryons de froment paritculièrement riche en vitamine E.

Quantité de chimistes ont essayé d'isoler le principe actif du foie. Cohn fut le premier dans cette voie. Monzon résume dans le schéma ci-dessous les étapes par lesquelles ils passèrent pour obtenir un extrait efficace:

**Foie cru haché : on alcalinise jusqu'à p H 9.**




« Tandis que les propriétés hypotensives des extraits hépatiques se retrouvent principalement dans l'extrait F

alcoolo soluble, seul l'extrait G précitable par l'alcool, contient les éléments qui se montrent actifs sur la régénération globulaire. »

Nous avons vu précédemment quels étaient les différents extraits hépatiques en usage, leur mode d'utilisation et leurs avantages. Après avoir cherché quel était l'élément actif de foie, il nous faut essayer de savoir comment celui-ci agit.

Pour Marcel Labbé, le foie contiendrait des substances capables de se fixer sur les globules rouges pour les *protéger contre l'hémolyse*. Elle agirait ainsi en arrêtant un processus destructif. Cette hypothèse expliquerait très bien l'action du foie dans des cas analogues à celui de M. Loygues (v. observation d'ictère hémolytique) et dont nous publions l'observation. Mais elle permet difficilement d'interprêter les cas à restauration globulaire extrêmement rapide (75.000 hématies par jour et par millimètre cube pendant 48 jours dans une observation de Hoogenboom). (Nous avons vu plus haut l'opinion de MM. Weinberg et Alexa). Ce sont ces cas qui font penser que la Méthode de Whipple exerce plutôt son influence sur *l'hematopoïèse*.

Dans ce cas, le foie peut agir de deux manières soit comme *stimulant* particulièrement énergique, soit en procurant à l'organisme des *substances spécifiquement actives* nécessaires à l'édification du globule rouge normal. Ce serait la carence plus ou moins complète de ces substances qui caractériserait les anémies pernicieuses et les anémies secondaires graves justiciables de l'opothérapie hépatique.

Cette opinion est celle des auteurs américains. Pour Minot, Murphy, Means et Peabody, l'anémie pernicieuse

est due surtout au manque des éléments indispensables à l'édification des stromas globulaires. Ces globules rouges jeunes se trouvant en petit nombre, l'hémoglobine et ses dérivés biligéniques et ferriques s'accumulent en excès dans les globules (augmentation de la valeur globulaire et du diamètre globulaire) dans le plasma et dans les tissus (élévation de la cholémie et hémosidérose). Cette accumulation n'est donc pas due uniquement à la destruction globulaire, mais surtout à l'utilisation insuffisante de l'hémoglobine.

L'augmentation des méglaloblastes dans la moelle osseuse est, d'après Peabody, la lésion caractéristique de l'anémie pernicieuse, elle est due à l'impossibilité pour l'organisme de les transformer en normoblastes et ceux-ci en hématies.

L'arrêt de l'évolution des mégaloblastes, la glossite, l'atrophie des glandes gastriques, l'anachlorhydrie, la sclérose de la moelle épinière, sont-ils dus à une même cause qui, pour Macht, serait un poison qu'il a décélé dans le sang par la recherche du pouvoir phytotoxique? (dont il s'est d'ailleurs servi pour étudier la valeur de divers traitements, ultra-violets, Méthode de Whipple, etc...). Ou bien est-ce comme le disent Minot et Murphy l'arrêt de l'erythropoïèse qui engendre l'accumulation des substances inutilisées et l'auto-intoxication hématogène?

Le foie, entraînant la formation de nouveaux stroma-globulaires, il se produit une crise réticulocytaire, les hématies augmentent en nombre, et les pigments étant utilisés, la cholémie diminue, l'hémoglobine trouve de quoi se fixer d'où chute de la valeur globulaire et microcytose.

En somme, actuellement, deux hypothèses principales tendent à expliquer l'action de la Méthode de Whipple. La première, défendue par M. M. Labbé, attribue l'efficacité de cette méthode à un rôle antihémolytique du foie ; MM. Weinberg et Alexa ont précisé expérimentalement que ce serait en neutralisant la toxine du B. perfrigens. La seconde, celle des auteurs américains, voit dans le foie un aliment apportant des substances spécifiquement actives, nécessaires à l'édification du globule rouge normal.

Lorsque le mode d'action de la Méthode de Whipple sera mieux connu, il sera possible d'en mieux poser les indications. Il est vraisemblable qu'il ne s'agit pas d'un traitement spécial de l'anémie pernicieuse iodopathique, étant donné les nombreuses observations d'anémies guéries par cette méthode, c'est la raison pour laquelle nous avons cru utile de l'étudier dans le traitement des anémies graves en général et non simplement dans la maladie de Biermer. Il ne semble pas qu'il s'agisse d'un traitement étiologique, mais tout au moins est-ce une médication capable de transformer le pronostic de l'anémie pernicieuse, au même titre que l'insuline a transformé celui du diabète acidosique.

## Conclusions

1° La méthode de Whipple, aujourd'hui classique dans le monde entier, est une méthode remarquable de traitement des anémies en général. Il n'est pas exagéré de la considérer comme la plus efficace des médications suivies pour ce groupe de maladies. On peut l'utiliser seule ou associée aux autres médications (fer, arsenic, insuline, transfusions, etc.).

2° La méthode de Whipple n'a pas d'indications particulières; toutes les anémies graves sont justiciables de son emploi.

3° Les meilleurs résultats sont obtenus — et c'est logique — sur des anémies moyennes et même sévères d'étiologie connue, la cause étant également l'objet d'une thérapeutique appropriée; mais des succès éclatants sont aussi réalisés dans l'anémie pernicieuse progressive cryptogénétique type Biermer, si décevante jusqu'ici.

4° Malgré ces succès, la méthode de Whipple ne peut pas être tenue pour infaillible; ses succès sont conditionnés par la réviviscence de la moelle des os; si cette réviviscence est impossible, la méthode reste en défaut;

c'est le cas de certaines anémies aplastiques, avec hémorragies surtout, ou d'association d'anémie et de leucémie avec myélophtisie.

5° Le mode d'action de la méthode de Whipple dans la régénération des hématies est encore entouré d'obscurité; on n'a pu émettre que des hypothèses; il est certainement complexe.

6° La tendance actuelle est de remplacer le foie frais cru par des extraits hépatiques qui semblent pouvoir remplir un rôle aussi heureux que le foie total.

*Vu : Bon à imprimer,*

Le Président de la Thèse :

R. PIERRET.

*Vu : Le Doyen,*

Ch. DUBOIS.

*Vu et Permis d'Imprimer,*

Le Recteur de l'Académie de Lille,

CHATELET.

## BIBLIOGRAPHIE

### A


ACHARD Ch.:« Anémie pernicieuse type Biermer. Lésions. Patogénie. Traitement ». *Clinique médicale de l'Hôpital Beaujon,* III[e] série 1928, page 56.

AITOFF W. et LOEWY G.: « Traitement des anémies graves par la méthode de Whipple ». *La Presse Médicale,* 30 avril 1927, page 545.

ALFARO GRÉGORIO ARAOZ et SECCO E. FANCISCO: « Sobre los notables resultados de la dieta de Minot et Murphy (Méthode de Whipple) en el tratamiento de las anemies perniciosas ». *Semani Médica,* ano XXXV, N° 24, 14 juin 1928, page 1445 Buenos-Ayres).

*American Medical Association* (Journal of the), N° du 23 juin 1928.

ANDERSON J. H. et SPRIGGO E. J.: « Minot-Murphy liver diet in Addissonian anoemia ». *Lancet,* 5 novembre 1927, page 958.

ARON H.: « Der alimentäre Faktor bei der Entstehung der Anamien in Kindesalter und bei Erwachsenen ». *Deutsche Med. Woch.,* 1[er] juillet 1927, page 1125.

AUBERTIN Ch.: « L'anémie pernicieuse gravidique ». *La Presse Médicale,* 1924, N° 2, page 13.

AUBERTIN Ch. et POUMAILLOUX M.: « Anémie pernicieuse traitée uniquement par le foie ». *Société méd. des Hôpitaux de Paris,* Séance du 1[er] juin 1928; *Bull. et Mém.,* N° 19 du 7 juin 1928, page 913.

AUBERTIN Ch.: « Traitement des anémies graves par l'ingestion de foie ». *La Médecine Internationale illustrée,* N° 9, septembre 1928, page 332.

B

Baumgartner E. A. et Smith G. D.: « Anémie pernicieuse et Sprue tropicale ». *Archives of international Médecine,* tome XL, N° 2, 15 août 1927.

Beaufils Raymond: « Contribution à l'étude du pronostic et du traitement de l'anémie pernicieuse gravidique ». *Thèse,* 1928, Paris.

M. Bécart: « Sur l'anémie pernicieuse. Discussion: M. Foveau de Courmelles, Rosenthal, Delater, Panchet ». *Bulletins et Mémoires de Médecine de Paris.* Séance du 11 mai 1928, N° 9, page 280.

M. Bécart: « De l'importance de l'étude des hématies nuclées au cours des anémies graves ». *Bulletins et Mém. de la Société de Médecine de Paris.* Séance du 26 février 1927, page 135.

Bécart Auguste: « Remarques sur l'anémie pernicieuse et l'anémie aplastique ». *La Presse Médicale,* N° 101, 17 décembre 1927.

Beck Wilhelm: « Ueber die Leberbehandlung der perniziösen Anämie ».

Benhamon, Jude et Gille: « Anémie fébrile guérie par la méthode de Whipple ». *Soc. Méd. de sHôp. de Paris.* Séance du 29 juin 1928. *Bull. et Mém.,* N° 23 du 5 juillet 1928, page 1145.

Bernard A.: « Le traitement des anémies par la méthode de Whipple ». Conférence faite aux journées médicales de Lille, le 29 juin 1928, in *Journal des Sciences médicales de Lille,* N°s 43 et 44 des 21 et 28 octobre 1928, page 265.

Bernard Etienne et Desbucquois: « Rôle de l'infection dans le traitement de l'anémie pernicieuse par la méthode de Whipple ». *Soc. Méd. des Hôp. de Paris.* Séance du 27 janvier 1928 à propos du procès-verbal. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris,* page 69 du N° 3 du 2 février 1928.

Bertoye: *Thèse de Lyon,* 1921: « Les anémies par carence ».

Bibrfeld H.: « Die Behandlung der perniziösen Aämie mit leleberreicher Diat nach Minot et Murphy ». *Deutsche med. Woch.,* 9 et 16 décembre 1927, pages 2124 et 2170.

Blum L. et Carlier P. « Deux cas d'anémies pernicieuses trai-

tés par la méthode de Whipple Minot ». *Soc. de Méd. du Bas-Rhin,* octobre 1927, in la *Presse Médicale,* 30 novembre 1927, page 1466. (Discuss. Van Canlaert).

Bohn: « Melgestorpratic bei Anemia perniciosa ». *Deutsch. méd. Wochenschrift,* N° 13, 1928.

Bourne: « The liver treatment of pernicions anaemia ». *Pratictioner,* London 1927, décembre, N° 6, page 373.

Brandenburg K.: « Die Behandlung der perniziösen Anamie durch reichliche Ernährung mit Leber ». *Med. Klin.,* 11 novembre 1927, page 1735.

Brewer H. P. Wells A. G. et Fraser F. R. : « Traitement de l'anémie percnicieuse par le foie ». *British med. Journ.,* 4 février 1928.

Brill J. C.: « Pernicious anaemia; diatary treatment ». *Northwest Médicine,* t. XXV, décembre 1926, page 665, anal. in *Journal of the Américic. Méd. Assoc.,* 19 février 1927, page 606.

Brill J. C.: « The spécificity of the Minot Murphy diet in pernicious anamia ». *Journal of the Americ. med. Association,* 8 octobre 1927, page 1215.

MM. Brindeau, Jacquet, Theodorides: « Un cas d'anémie pernicieuse gravidique ». *Société d'Obstétrique et de Gynécologie de Paris;* séance du 9 janvier 1928. *Bullet. de la Soc. d'Obst. et de Gynée.,* No 1, janvier 1928, page 39.

C

Charles (Raymond): « Essai thérapeutique des anémies graves ». *Thèse de Montpellier,* 1927-28, N° 16.

Cohn E. J., Minot G. R., Fulton J. F., Sargent F. C., Weare J. H. et Murphy W. P.: « The nature of the material in liver effective in pernicious anaemia ». *Soc. of biol. Chemistr.,* in *Journal of biol. Chem.,* juillet 1927, t. LXXIV, page lxix.

Collip: « Liver extract powder for treatment of pernicious anaemia ». *The Canadian Med. Assoc. Journal,* avril 1928, page 392.

Cordier V.: « La méthode de Minot et Murphy, dite de Whipple, dans le traitement de l'anémie pernicieuse ». (Discussion de MM. Policard, Mouriquand, Charlier). *Lyon Médical* N° 10 du 4 mars 1928, page 265. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon* du 29 novembre 1927.

Cordier V. et Devic A. : « Les syndromes neuro-anémiques à propos d'un cas personnel ». (Discussion du traitement de Whipple). *Le Journal de Médecine de Lyon,* N° 199 du 20 avril 1928.

Crouzon O., Mathieu P. et Gilbert Dreyfus : « Syndrome neuro-anémique; remarquables effets thérapeutiques obtenus par la méthode de Whipple ». *Soc. de Neurologie,* séance du 7 juillet 1927, in *Revue neurologique,* juillet 1927, page 90.

D

Davidson : « Anémie pernicieuse, son agent causal probable, le B. Welchii ». *The Lancet,* No 5436, t. CCXIII, 5 novembre 1927, anal. in *Revue de Médecine,* N° 2 de 1928, page 302.

Deschamps : « Le traitement des anémies graves par la méthode de Whipple ». *La Médecine,* mars 1928, N° 6.

Deschamps P. N. et Froyez : « Anémie pernicieuse gravidique, traitée par la méthode de Whipple. Retour au chiffre globulaire normal sans interruption de la grossesse. Accouchement à terme d'un enfant vivant ». *Communic. à la Soc. Méd. des Hôp. de Paris,* séance du 20 janvier 1928. *Bullet. et Mém. de la Soc.* du 9 février 1928, N° 4, page 143.

MM. Devraigne et T. Laennec : « A propos de deux observations d'anémie pernicieuse gravidique » (Discussion : M. Le Lorrier). *Société d'obstétrique et de Gynécologie de Paris,* séance du 12 mars 1928 (avec 2 observations). *Bullet. de la Soc. d'Obst. et de Gynéc.,* N° 3, mars 1928, page 213.

Draganesco : « Contribution à l'étude des altérations cérébrales dans les syndromes neuro-anémiques ». *Ann. de Méd.,* t. XIX, N° 3, mars 1928, pages 280-288.

E

East C. F. T. (Woolwich) : « L'anémie pernicieuse et le régime du foie ». *The British medical journal,* Londres, 24 mars 1928.

Elders C. : « Over den vorm. het beloop en de prognose van de anaemie by Indische Spruw en over de aetiologie van pernicieuse anaemie ». *Nederl. Tijdsehr voor Geneskunde,* 1922, page 2269.

Eisner W.: « Die Behandlung der perniz. Anemia mit Leberdiät ». *Sweis. Med. Wochenschrift,* N° 26, in *Forzitter der Med.,* N° 37, 1928.

Elders C.: « Tropical sprue and pernicious anaemia aetiology and treatment ». *Lancet,* 10 janvier 1920, page 75.

Elders C.: « On the effect of my sprue diet in cases of Addisonian anaemia and other cases of severe anaemia ». *Acta Med. Scandin,* 1927, t. LXVII, fasc. I et 2, page 166.

Elders C.: « Over der Snelheid von bloedvorming by zware anaemien met verschillende dieeten ». *Nederl. Tydschr. voor Geneskunde,* 5 novembre 1927, page 1939.

Elliott C. A.: « Liver feeding in pernicious anaemia ». *Med. Journ. of Australia,* 12 novembre 1927, page 672.

Escduero P. et Valera M.: « La valeur diagnostique de la biopsie médullaire dans l'anémie pernicieuse ». *Revista medica Latino-America,* t. XII, N° 136.

Escudero P. et Valera M.: « Tratamiento dela anemia perniciosa per el metode dietico de Whipple ». *La Medicina Argentina,* février 1928, page 49.

F

Fiessenger et Casteran: « Guérison d'une anémie splénomégalique par ingestion de foie de veau cru ». *Soc. Méd. des Hôp. de Paris,* 22 juillet 1927.

Fiessenger N. et Casteran R.: « Le traitement par l'ingestion de foie de veau cru dans l'anémie splénique ». *Bulletin de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris,* séance du 22 juillet 1927, page 1253.

François, Zuccoli et Alland: « Sur un cas d'anémie cryptogénétique non pernicieuse, traitée par la méthode de Whipple », *Comité Médical des Bouches-du-Rhône,* mai 1928.

G

MM. Gaucherand, Pigeaud, Rebond: « Anémie grave de la grossesse; guérison (Transfusion). » *Société d'Obstétrique et de Gynécologie de Lyon,* séance du 5 février 1928. *Bulletin de la Soc. d'Obst. et de Gynéc.,* N° 3, mars 1928, page 253 (Oberv.).

Gibson et Howard: « Métabolic studies in pernicious anaemia ». *Arch. of intern. Med.*, juillet 1923, t. XXXII, p. 1.

Goinard P. et Meie A.: « Une observation d'anémie pernicieuse gravidique plastique, traitée avec succès selon la méthode de Whipple ». *Commun. à la Soc. de Méd. d'Alger*, séance du 3 décembre 1927, in l'*Algérie Médicale*, février 1928, page 63.

Goldbloom: « Use of iron in anaemia ». *Journal of the Canad. med. Assoc.*, janvier 1927, page 74.

Grassard : Anémie pernicieuse et lésions pancréatiques ». *Thèse de Lyon*, 1926-27.

Griva L.: « Primi osservazioni sugli effeti curativi della somministizione di fegato nell anemia peerniciosa ». *Minerva médica*, t. VIII, N° 10, 1928.

Guyn N. B.: « Evolution of liver treatment in perniciosa anemia ». *Canadian Medical Association Journal*, 18 mars ; *Titre in Journal of the American Medical Association*, 5 mai 1928.

H

Harvier P.: « Traitement des anémies graves: La Thérapeutique en 1927, Revue annuelle, *Paris Médical*, page 444.

Hayem G. : « Remarques à propos du traitement opothérapique, prétendu spécifique de l'anémie perniciesuse progressive ». *Comm. à la Soc. Méd. des Hôp. de Paris.* Séance du 27 avril 1928. *Bullet. et Mémoires de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, N° 14 du 3 mai 1928, page 667.

Hayem G.: Discuss. in *Bull. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 22 juillet 1927, page 1195.

Heeres P. A. « En nieuwe behandlingswijze der pernicieuse anaemie ». *Nederl. Tijdschrift voor Geneskunde*, 27 août 1927, page 899.

Heeres: « Pernicieuse Anaemie en leverdieet ». *Nerderlandsche* Tijdschrift voor Geneskunde, 72e année, t. I, 12 mai 1928.

Herold: « Ueber Helerfolge mit Leberdiät bei perniciöser Anämie, Neustadt an der Haardt, N° 9, février 1928.

Herold G. H. Muhsan: « Beitrag zur Leberdiät-Behandlung der perc. Anemie ». *Klin. Woch.*, N° 11, 1928.

HOOGENBOOM C. M.: « Leverdiaet bij pernicieuse anaemie ». *Nerderl. Tijdschrift voor Geneskunde,* 10 décembre 1927, page 2470.

HURST A. F.: « The pathogenesis, prophylaxis and treatment of permicious anaemia ». *Brit. Med. Journ.,* 16 octobre 1927, page 676.

HUSTON J.: « Further observations with the diet rich in liver for the treatment of pernicious anaemia ». *Amer. Journ. of the medic. Sciences,* octobre 1927, t. CLXXIV, page 520.

J

JAGIG N. et SPENGLER G.: « Leberdiät bei Anämien ». *Wiener Klin. Woch.,* 24 novembre 1927, page 1480.

JENEY A. et JOBLING J. W.: « Effect of certain tissue extracts on reed blood cell regeneration ». *Journal of exp. med.,* 1er décembre 1927, page 839.

JENEY: « L'influence des extraits de foie et de rate désalbuminés sur la régénération du sang et les échanges respiratoires chez les lapins anémiés ». *The Journal of exp. med.,* N° 5, 1er novembre 1927.

JENSEN: « Traitement au foie de l'anémie pernicieuse ». *Ugeskrift for lager,* t. 90, 16 février, titre in *Journal of American Medical Association,* 5 mai 1928.

JOBIN J. B.: « Traitement des anémies graves par la méthode de Whipple ». *Le Bull. Méd. de Québec,* N° 1, janvier 1928.

JONES N. W. et JOYCE Th. M.: « Nouvelles remarques sur les relations entre l'infection de la vésicule biliaire et l'anémie chronique du type pernicieux. » *The American Journal of the medical Sciences,* t. CLXXIII, N° 4, avril 1927.

JORGENSEN S. et WARBURG E. (de Copenhague) : La valeur globulaire, l'index volumétrique, l'index de saturation et le diamètre des hématies. Quel est le meilleur critère de l'anémie pernicieuse? *Acta medica Scandinava,* t. XLVI, Nos 1 et 2, 22 mars 1927.

JUNGMANN Paul: « Ueber die Wirkungsweise der Leberdiät bei der perniziösen Anämie. *Klinische Wochenschrift,* 4 mars 1928.

K

Koch: « Pernaemon by pernicieuse anaemie ». *Gen. gidr.* t. VI, N° 35, 1928.

Kœssler K. K., Maurer S. « The treatment of pernicious anaemia with à high caloric diet, rich in vitamine ». *Journal of the Amer. Med. Associat.*, 3 septembre 1927, page 768.

Kœssler K. K., Maurer S. et Laughlin R. : « The relation of anaemia, primary and secondary, to vitamin A deficiency ». *Journal of the Americ. med. Associat.*, 14 août 1926, page 476.

L

Labbé M.: *Soc. de Gastro enterologie de Paris,* 9 mai 1927. Discuss., in *Archives des maladies de l'Appareil digestif,* juin 1927, page 679.

Lambin Paul: « Sur les modifications de la moelle osseuse dans l'anémie pernicieuse et leur signification pathogénique ». *Annales de la Société scientifique de Bruxelles,* tome XLIV, première partie. Documents et compte rendus, p. 124. Session du 23 octobre 1924; 4e section.

Laquem E. et Munch A. P. W.: « Ueber einen Leberextract (Pernämon) zur Behandlung der perniz. Anämie. » *Deutsche Med.,* N° 23, 8 juin 1928.

Labrivère M.: « Anémie pernicieuse gravidique palustre guérie par la méthode de Whipple avant l'accouchement ». *Société d'Obstétrique et de Gynécologie d'Alger.* Séance du 13 décembre 1927. *L'Algérie Médicale,* N° 6 de juin 1928, page 360 et *Bulletin de la Société d'Obstétrique et de Gynécologie.* N° 4, avril 1928, page 370 (avec observation).

Lemaire A.: « Le traitement diététique de l'anémie pernicieuse ». *Bulletin de l'Académie royale de Médecine de Belgique,* 26 février 1927, page 131 et *Gaz. hebd. des Sc. méd. de Bordeaux,* 17 avril 1927, page 244.

Levent: « Le traitement des anémies par le foie, Méthode de Whipple ». *Gazette des Hôpitaux de Paris,* 1927, page 99.

Levy, Solal et Tzanck A.: « Anémie gravidique colibacillaire ». (Traitée par la méthode de Whipple et des transfusions). *Soc. Méd. des Hôp.* Séance du 18 mai 1928. *Bull. et Mém.* de ladite Société, N° 17 du 24 mai 1928, page 813.

Lind Tore: « Ueber die Anisozitose bei perniz. Anem. und ihr Verhalten nach Lebertherapie ». *Münch. med. Woch.*, N° 15, page 635, 1928.

Lowenberg et Gotheil: « Leberdiät bei 12 Fällen von perniz. Anämie ». *Deutsche Med. Woch.*, N° 15, 1928.

Loygues M.: « La méthode de Whipple dans le traitement des processus hémolytiques ». *La Picardie médicale*, octobre 1927, page 303.

Lyon Gaston: « La méthode de Whipple dans le traitement des anémies graves. *Bulletin médical*, mercredi 30 mai, samedi 2 juin 1928, page 621.

M

Mac Cric et Lovell Guilland : « Treatment of pernicious anaemia with liver and liver extracts ». *Lancet*, 28 avril 1928, page 847.

Macht D. J.: « Pernicious anaemia: an experimental contribution to the étiology, diagnosis and treatment ». *Journ. of the Americ. med. Associat.*, 3 septembre 1927, page 753.

Mallet: « Emploi de la méthode de Whipple dans un cas de leucémie traitée par les rayons X ». *Médecine pratique*, mai 1928, page 121.

Martelli: « Stade préleucémique chez l'enfant ». *Rinascenza medica*, tome IV, N° 19, 1er octobre 1927.

Mason E. H.: « Pernicious anaemia, Raport of a case treated with a high liver diet for approximatively four years ». *Journal of american medical Associat.*, t. 90, N° 19, 1928.

Medearis D. N. et Minot G. R.: « Studies on red blood cell diameter II. In pernicious anaemia before and during marked remission and in mylogenous leukemia ». *Journ. of Clinic. investig.*, 1927, t. III, page 541.

Minot G. R.: « Pernicious anaemia; treatment by a special diet ». *Boston med. and surg. Journal*, 26 août 1926, page 429.

Minot G. R., Cohn E. J., Murphy W. P. et Lawson H. A.: « Le traitement de l'anémie pernicieuse par l'extrait de foie; ses effets sur la production des globules rouges mûrs et non

mûrs. » *The american journal of the med. Sciences,* tome CLXXV, N° 5, mai 1928.

Minot G. R. et Murphy W. P.: « Treatment of pernicious anaemia with a high caloric diet, rich in vitamins ». *Journal of the amer. med. Associat.,* 14 août 1926, page 470.

Minot G. R. et Murphy W. P.: « Treatment of pernicious (Addisonian) anaemia with a diet rich in liver ». Edinburgh: 19-23 juillet 1927, in *Brit. med. Journal,* 15 octobre 1927, page 674.

Minot G. R., Murphy W. P., Cohn E. J., Stetson R. P. et Lawson H. A.: « The feeding of whole Liver or an active fraction in pernicious anaemia. The response of the reticulocytes ». *Trans. Assoc. Americ. Phys.,* 1927.

Minot G. R., Murphy W. P. et Stenson R.: « La réponse des hématies granuleuses à la thérapeutique par le foie ». *The american Journal of the medical Sciences,* tome CLXXV, N° 5, mai 1928.

Moller E.: « Leverdiaet ved pernicieuse anaemie ». *Ugeskrift for Laeger,* 23 juin 1927, page 552.

Moore H. F. et Dungan A. R. J.: « The Minot-Murphy diet in the treatment of pernicious anaemia ». *Irish Journal of med. Science.* décembre 1927, page 726.

Moretti: « L'entamoeba hystolytica » comme facteur d'anémie pernicieuse ». *Rinascenza medica,* tome IV, N° 17, 1er septembre 1927.

Morhardt: « Le traitement de l'anémie pernicieuse ». *La Vie médicale,* décembre 1927, page 1675.

Mouzon J.: « La méthode de Whipple (opothérapie hépatique) dans le traitement des anémies graves ». 21 et 28 décembre 1927. *Presse médicale,* N° 102 et 104.

Mugrave E. H.: « Pernicious anaemia; Minot Murphy diet ». *Colorado medicine,* juillet 1927, page 215, anal. in *Journ. of the Americ. med. Associat.,* 17 septembre 1927, page 998.

Murphy W. P. et Blotner H. A.: « The reduction of the blood sugar by the feeding of Liver ». *Trans. Americ. Soc. for Clinic. Investig.,* 1927.

Murphy W. P. et Minot G. R.: « A special diet for patients with pernicious anaemia ». *Boston med. a surg. Journ.,* 26 août 1926, page 410.

MURPHY W. P., MONROE R. T. et FITZ R.: « Changes in composition of blood in pernicious anaemia treated by a diet rich in liver ». *Journ. of the Americ. med. Associat.*, 16 avril 1927, page 1211.

N

NEUBURGER: « Contribution à la thérapeutique de l'anémie pernicieuse ». *Münchener medizinische wochenschrift*, tome LXXIV, N° 21, 27 mai 1927.

NEWHAM, MORRIS et MANSON BAHR: « Une étude de l'anémie dans la sprue et la maladie d'Addison ». *The Lancet*, tome CCXI, N° 5371, 7 août 1926.

NICHOLLS E. A.: « Suggestions for the administration of the Minot and Murphy special diet for pernicious anaemia ». *Boston med. and surg. Journ.*, 24 février 1927, page 302.

NOEL Pierre: « Le traitement des anémies graves par la méthode de Whipple (opothérapie hépatique) ». *Journal de Médecine de Paris*, N° 18, 3 mai 1928.

O

OLMER POINSO et JACQUES : « Anémie pernicieuse très améliorée par la méthode de Whipple ». *Comité médical des Bouches-du-Rhône*, séance du 3 février 1928, in *Marseille Médical*, page 443, N° 10 du 5 avril 1928.

ONTIVEROS F. J.: « La importancia del metodo de Minot y Murphy en el tratamento de la anemia perniciosa ». *Arch. med. cirurg. y especial*, 15 octobre 1927, page 439.

P

PAL J.: « Die Leberbehandlung der perniziösen Anämie ». *Gesellschaft der Aerzte in Wien*, in *Wiener Klin. Wochenschr.*, 16 juin 1927, page 799.

PAL J.: « Zur Klinik und Behandlung der perniziösen und der schweren sekundären Anämie ». *Wiener Klin. Woch.*, 20 et 27 octobre 1927, pages 1337 et 1343.

PEABODY F. W. : Te pathology of the bone marrow in pernicious anaemia ». *Americ. Journ. of Pathol.*, mai 1927, tome III, page 179.

Perrin M.: « L'anémie des cirrthotiques; action de l'opothérapie hépatique ». *C. R. de la Soc. de Biol.*, 12 juillet 1904, page 152.

Phillips F. A.: « Un cas d'anémie pernicieuse traité par le foie ». *British med. Journ.*, 21 janvier 1928.

R

Rathery F., Maximim M.: « Anémie pernicieuse et traitement par l'ingestion de foie de veau (méthode de Whipple) ». *Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, séance du 8 juillet 1927, page 1122. Discuss. MM. Crouzon, Rist, Marcel Labbé).

Ravaut P., Vincent et Paufique: « Sur le traitement de l'anémie pernicieuse par la méthode de Whipple ». *Le Journal de Médecine de Lyon*, N° 199, 20 avril 1928, page 219.

Riecher: « Experimental anaemia in dogs action of beef liver and iron salts old hemoglobin re generation ». *Journ. of clinical investigation*, Baltimore, décembre 1927.

Rieux J.: « Le traitement des anémies par la méthode de Whipple ». *Journal des Praticiens*, 24 décembre 1927, page 849.

Rist: « In discussion de la communication de F. Rathery et Maximim ». *Bull. de la Soc. de Méd. des Hôp.*, 8 juillet 1927, page 1127 (une observation).

Roch M. et Bickel G.: « De divers traitements de l'anémie pernicieuse et de l'évolution de cette maladie ». *Revue médicale de la Suisse Romane*, N° 1 du 25 janvier 1928, page 54.

Rosenow G.: « Ueber die Behandlung der perniziösen Anämie mit Leberdiät und mit bestrahltem Ergosterin (Vigantol) ». *Klin. Woch.*, 13 août 1927, page 1560.

S

Schilling V.: « Les progrès de l'anémie pernicieuse ». *Medizinische Klinik*, tome XXIII, N° 12 et 13, 25 et 31 mars 1927.

Schilling V. « Vir Kunger und Ausblicke der Lebertherapie bei Anaemia perniciosa ». *Klin. Woch.*, N° 19, 1928.

Schimack A. et Feldner A.: « Drei mit Leberdiät behandelte Fälle von perniziöser Anämie. » *Wiener med. Woch.*, 5 novembre 1927, page 1537.

Schottmuller: « Zur Behandlung der Anamia perniciosa mit

Leber ». *Münch. med. Woch.*, 23 septembre 1927, page 1623.

Seyderhelm R.: « Ergebnisse der diatetischen Behandlung der perniziösen Anämie. » Sonderdruck aus *Klinische Wochenschrift*, N° 5, 1928.

Seyderhelm R.: « Behandlung der perniziösen Anämie. » 40. Kongress der deuschen Gesellsch. f. Med., Wiesbaden, anal. in *Forschritter. der Med.*, No 19, 1928.

Seyfarth: « Perniziösen Anämie ». *Med. Gesellschaft zu Leipzig*, 24 mai 1927, Ibid. 8 juillet 1927, page 1163.

Seyfahrt: « Erfahrungen mit der Behandlung der perniziösen Anämie durh Leberdiät ». *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, t. 159, anal in *Forschritter der Med.*, 4 Mai 1928.

Simmonds N., Becker J. E. et Mac Collum E. V.: « The relation of vitamin E to iron assimilation ». *Journ. of the Amer. med. Associat.*, 2 avril 1927, page 1047, *Journ. of biol. Chem.*, juillet 1927, t. LXXIV, page LXVIII.

Sonnenfeld A.: « Les périodes de rémission au cours de l'anémie pernicieuse et la valeur du traitement par le foie ». *Deutsch. med. Woch.*, 10 février 1928.

T

Tsadek J.: « Leberbehandlung und Pathogenie des Mabus Biermer ». *Med. Klinik*, N° 19, 1928.

Tuscherer (Tchécoslovaquie : « Sur le traitement des anémies des nourrissons par l'hépatothérapie ». *Monatsschrift für Kinderheilkunde*, tome XXXIX, fasc. 3-4 juin 1928, in *Presse, Revue des Journaux*, 5 septembre 1928, N° 71, p. 132.

Tzank Arnault: « Traitement des anémies graves par les extraits hépatiques ». *Soc. méd. des Hôp. de Paris.* Séance du 6 juillet 1928. *Bull. et Mém.* de cette société, N° 24 du 12 juillet 1928, page 1166.

V

Van Caulaert: « Etude clinique et physiopathologique d'un cas d'anémie pernicieuse traité par le foie ». *Gaz. des Hôp.*, N° 25, 26 mars 1928.

VEDEL, VIDAL J. et LAUX G.: « Anémie aplastique compliquée de paraplégie spasmodique traitée par la méthode de Whipple ». *Société des Sciences médicales et biologiques de Montpellier* et du *Languedoc méditerranéen*, juillet 1928.

VEDEL, VIDAL et LAUX G.: « De l'utilité d'associer la méthode de Whipple à la radiothérapie profonde dans le traitement des leucémies ». *Idem.*

VLADOS Ch.: « Des rapports de la leucémie myéloïde et de l'anémie pernicieuse ». *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, t. XX, pages 460-464, 7 juillet 1927.

W

WEILL P. E.: « Le traitement de l'anémie pernicieuse progressive par les méthodes de Whipple et de Walinsky ». *Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, séance du 15 juillet 1927, page 1169. (Discuss. Rathery).

WEILL P. E.: « Le traitement des anémies pernicieuses par l'insuline et les transfusions (considérations sur la méthode de Whipple) ». *Bull. Médical, mercredi*, 25, samedi 28 avril 1928, N° 18, page 475.

WEILL P. E.: « Sur le traitement de l'anémie pernicieuse progressive. (Discussion de M. Georges Hayem) ». *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, N° 24 du 12 juillet 1928, page 1169.

WEILL P. E. et CAHEN Robert: « Sur un cas de syndrome psycho-anémique. Guérison par les transfusions et la méthode de Whipple ». *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, séance du 8 juin 1928. *Bull. et Mém.*, N° 20, 14 juin 1928, page 975.

WEILL P. E. et CAHEN Robert: « Contribution à l'étude des désordres mentaux au cours de l'anémie pernicieuse. Les syndromes « Psycho-anémiques ». *Presse médicale* du 28 juillet 1928, N° 60, page 945.

WEILL P. E., POLLET, LEVY Robert et FLANDRIN: « Les traitements nouveaux de l'anémie pernicieuse progressive ». *Le Sang*, 1928, N° 3.

WEILL P. E. et ISCHWALL : « Un cas d'anémie grave post-arsenobenzolique ». *Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 11 mars 1927.

Weinberg M. et Alexa J.: « Du mécanisme de l'action du foie dans le traitement de l'anémie pernicieuse par la méthode de Whipple ». *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, N° 25 du 27 juillet 1928, tome XCIX, page 567.

West R.: « On feeding certain liver constituents in pernicious anaemia ». *Proc. of the Soc. for exp. Biol. and Med.*, 20 avril 1927, t. XXIV, page 665.

Whipple G. H.: « Pigment metabolism and regeneration of hemoglobin in the body ». *Arch. Int. Med.*, t. XXIX 7 II,, juin 1922 in *Annales de Médecine*, 1928, t. XXIII, N° 4, page 327.

Whipple G. H. Hooper C. W. et Robscheit F. S. : « Blood regeration following simple anaemia: IV. *Influence of meat liver and various extractives alone or combined with standard diets* ». *Amer. Journ. of Physiol.*, septembre 1920, t. LIII, page 236.

Whipple, G. H., et Robscheit Robbins F.S., « Blood regeneration in severe anaemia: II. Favorable influence of liver, heart and skeletal muscle in diet ». *Americ. Journ. of Physiol.*, mai 1925, t. LXXII, page 408.

Whipple G. H. et Robscheit Robbins F. S.: « Influence of kidney, chicken and fish livers and whole fish ». *Americ. Journ of Physiol.*, janvier 1928, t. LXXIX, page 1271.

Whipple G. H. et Robscheit Robbins F. S.: « Simple experimental anaemia and liver extracts ». *Proc. of the Soc. for exp. Biol. and Med.*, juin 1927, t. XXIV, page 860.

Wilkins W. T. : « A liver-coktail ; liver in edible form for the pernicious anaemia patient ». *Journ. of the Americ. med. Assoc.*, 17 septembre 1927, p. 967.

Z

Zadoc-Kahn, Ogliastri et Wauthier: « Un nouveau succès de la diète hépatique dans l'anémie grave ». *Gazette des Hôpit.*, N° 26 du 28 mars 1928.

Jacquet et Desbucquois. — « Syndrome neuro-anémique traité par traité par ingestion de foie ; action simultanée et très favorable du traitement sur l'anémie et le syndrome neurologiqne ». *Soc. Méd. des Hôp.* 11 Janvier 1929.

Labbè M., Boulin, Justin, et Goyen. — « Sur les effets de l'opothérapie hépatique dans une anémie grave post hémorragique » *Soc. Méd. des Hôp.* 8 Fevrier 1929.

Lian et Melle V. Heimann. — « La Méthode de Whipple dans les anémies avec azotèmie ». *Soc. Méd. des Hôp.* 18 Janvier 1929.

Picard M. (de Nantes) « Syndrome neuro-anémique, action dissociée du traitement de Whipple qui impessione favorablement l'anémie, mais reste sans action sur le syndrome neurologique ». *Soc. Méd. des Hôp.* 22 Février 1929.

Viala. — « La Méthode de Whipple, méthode adjuvante dans l'hépatite aigue amibienne ». *Soc. Médic. des Hôp.* 1er Février 1929.

# TABLE DES MATIÈRES

PRÉFACE ..... p. VII
INTRODUCTION ..... p. IX

CHAPITRE PREMIER

Historique ..... page 1

CHAPITRE SECOND

Technique de la Méthode de Whipple ..... page 9

CHAPITRE TROISIÈME

Observations personnelles ..... page 17

CHAPITRE QUATRIÈME

Observations publiées en France ..... page 25

CHAPITRE CINQUIÈME

Résultats fournis par la documentation étrangère ..... page 65
Observations étrangères ..... page 74

CHAPITRE SIXIÈME

Critique des faits ..... page 93

CHAPITRE SEPTIÈME

Essai d'interprétation de l'action de la Méthode de Whipple ..... page 103
CONCLUSIONS ..... page 111
BIBLIOGRAPHIE ..... page 115
TABLE DES MATIÈRES ..... page 131

IMPRIMERIE
ANDRÉ SUZAINE
— SEDAN —